

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DE LA PERTINENCE ET DU COÛT D'OPPORTUNITÉ DE
L'HORMONOTHÉRAPIE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN ÉCONOMIQUE

PAR
MARTIN CLOUTIER

NOVEMBRE 2010

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma gratitude envers ma copine et les membres de ma famille pour leur soutien tout au long de ce projet. Un remerciement tout spécial s'impose aussi envers le Groupe d'Analyse qui m'a généreusement autorisé l'accès aux données nécessaires pour la réalisation de cette étude en plus de m'accorder une aide financière. Je dois également remercier le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH), la Fondation UQAM, le Centre interuniversitaire sur le risque, les politiques économiques et l'emploi (CIRPÉE) ainsi que M. Blouin qui m'ont permis de me consacrer davantage à mes études grâce à leur soutien financier. Je suis également très reconnaissant envers mes deux directeurs, M. Blouin et M. Merrigan, pour leurs précieux conseils ainsi que leur dévouement remarquable dans le milieu académique. Je dois non moins remercier M. Ouellette qui a joué un rôle majeur dans mon cheminement et qui a su faire naître chez moi un intérêt pour l'économie de la santé à travers son enseignement et son implication exemplaire. Finalement, je suis également redevable envers mes amis et collègues du Groupe d'Analyse, en particulier Annie Guérin et Dominick Latremouille-Viau qui m'ont guidé et formé pendant ces derniers mois et qui ont grandement contribué à la qualité et de ce mémoire.

Mes sincères remerciements à tous.

TABLES DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ACRONYMES	IX
RÉSUMÉ.....	X
CHAPITRE I	1
INTRODUCTION	1
1.1 Préambule.....	1
1.2 Contexte.....	2
CHAPITRE II	4
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	4
2.1 Moteur de recherche.....	4
2.2 Critères.....	5
2.3 Contexte.....	5
2.4 Résultats des études de la WHI.....	6
2.5 Résultats des autres études.....	8
2.5.1 Accident vasculaire cérébral.....	8
2.5.2 Alzheimer	9
2.5.3 Cancer du côlon.....	9
2.5.4 Cancer de l'endomètre.....	10
2.5.5 Cancer des ovaires.....	10
2.5.6 Cancer du sein	11
2.5.7 Dépression et anxiété	12
2.5.8 Diabète	13
2.5.9 Évènements coronariens.....	13
2.5.10 Ostéoporose et fractures.....	14
2.5.11 Thromboembolie veineuse.....	15
CHAPITRE III.....	16
MÉTHODOLOGIE.....	16
3.1 Objectif	16
3.2 Description de la banque de données.....	16
3.3 Critères de sélection	18

3.3.1 Hormonothérapie	18
3.3.2 Éligibilité au plan d'assurance médical	19
3.3.3 Medicare	20
3.3.4 Traitement	20
3.3.5 Hystérectomie	21
3.3.6 Âge	22
3.4 Design de l'étude	22
3.4.1 Détermination des groupes	22
3.4.2 Période d'observation	23
3.4.3 Identification des pathologies	24
3.5 Exogénéité du choc	24
3.6 Modèle de régression – triple différence	25
3.7 Autre tests statistiques	28
CHAPITRE IV	29
RÉSULTATS	29
4.1 Population	29
4.2 État de santé	30
4.2.1 Accident vasculaire cérébral	30
4.2.2 Alzheimer	32
4.2.3 Anxiété	34
4.2.4 Cancer du côlon	36
4.2.5 Cancer de l'endomètre	37
4.2.6 Cancer des ovaires	38
4.2.7 Cancer du sein	39
4.2.8 Dépression	40
4.2.9 Diabète de type 2	41
4.2.10 Évènements coronariens	42
4.2.11 Fractures	42
4.2.12 Ostéoporose	45
4.2.13 Thromboembolie veineuse	47
CHAPITRE V	50
CONCLUSION ET DISCUSSION	50
LIMITATION	53
CONTRIBUTION	56
BIBLIOGRAPHIE	58

APPENDICE A	
RÉSULTATS DES ÉTUDES DE LA « WOMEN’S HEALTH INITIATIVE »	62
APPENDICE B	
RÉSULTATS DES AUTRES ÉTUDES PROVENANT DE LA REVUE DE LITTÉRATURE	67
APPENDICE C	
TABLEAUX RELATIFS AUX CRITÈRES DE SÉLECTION.....	70
APPENDICE D	
RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉS	73
APPENDICE E	
RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉS AVEC EFFET RÉGION	87
APPENDICE F	
ANALYSES DE SURVIE.....	101

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 NOMBRE ANNUEL DE PRESCRIPTIONS D'HORMONOTHÉRAPIE, 1995-2003. (TIRÉ DE HERSH ET AL., 2004)	3
2.1 STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE LA BANQUE DE DONNÉES	17
4. 1 VARIATION DE L'INCIDENCE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	31
4. 2 VARIATION DE L'INCIDENCE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	31
4. 3 VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'ALZHEIMER CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	33
4. 4 VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'ALZHEIMER CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	33
4. 5 VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'ANXIÉTÉ CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	35
4. 6 VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'ANXIÉTÉ CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	35
4.7 VARIATION DE L'INCIDENCE DU CANCER DU CÔLON CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	36
4.8 VARIATION DE L'INCIDENCE DU CANCER DU CÔLON CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	37

4.10 VARIATION DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	40
4.11 VARIATION DE L'INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	41
4.12 VARIATION DE L'INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	42
4.13 VARIATION DE L'INCIDENCE DES FRACTURES VERTÉBRALES ET FRACTURES AUX HANCHES CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	43
4.14 VARIATION DE L'INCIDENCE DES FRACTURES VERTÉBRALES ET FRACTURES AUX HANCHES CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	44
4.15 VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	45
4.16 VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	46
4.17 VARIATION DE L'INCIDENCE DE LA THROMBOEMBOLIE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMARIN®	47
4.18 VARIATION DE L'INCIDENCE DE LA THROMBOEMBOLIE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES AVEC PREMPRO®	48

LISTE DES ACRONYMES

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CIM	Classification Internationale des Maladies
EMAS	European Menopause and Andropause Society
FDA	U.S. Food and Drug Administration
ICD	International Classification of Diseases
NIH	National Institute of Health
NPA	National Prescription Audit Plus
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization

RÉSUMÉ

Contexte : Utilisée depuis des décennies afin de contrebalancer les effets indésirables de la ménopause, l'hormonothérapie a connu un choc sans précédent lors de la publication d'une étude de la « Women's Health Initiative » en juillet 2002. Par la suite, nombreuses sont les femmes qui ont changé leur perception envers les hormones de remplacement et par conséquent leur consommation. Objectif : Utiliser ce choc pour quantifier les impacts d'avoir poursuivi ou cessé le traitement, par le biais d'incidence de pathologies. Méthodologie : Une revue de la littérature a été effectuée afin d'identifier les principales maladies associées aux hormones de remplacement. L'échantillon a ensuite été purifié pour éliminer les biais potentiels et déterminer une population représentative. Chaque femme a été classée en fonction de la médication utilisée et la décision de poursuivre ou de cesser l'hormonothérapie suite à la publication de l'étude de la WHI. Par la suite, des modèles de triples différences ont été appliqués afin d'isoler l'impact de l'abandon des hormones de remplacement. Les tests de Wilcoxon et du Chi carré ont respectivement été employés pour les variables continues et dichotomiques afin de calculer les différentes caractéristiques entre les cohortes. Résultats : Les femmes qui ont abandonné Premarin® ont vu augmenter leur risque de développer la maladie de l'Alzheimer, un accident vasculaire cérébral, un cancer du côlon, un cancer du sein, une thromboembolie veineuse, de l'ostéoporose ainsi que des fractures vertébrales et aux hanches, et ce, dans l'année qui suit l'abandon. Par contre, l'arrêt de Premarin® n'a occasionné aucun impact significatif sur l'incidence de l'anxiété, du cancer de l'endomètre, du cancer des ovaires, de la dépression, du diabète de type 2 et des événements coronariens. Pour ce qui est des femmes qui ont abandonné Prempro®, elles s'exposent à une hausse des risques de contracter un cancer du sein. L'impact de l'abandon de Prempro® s'est révélé non significatif pour l'ensemble des autres maladies analysées. Discussion : Cette analyse sur des données de réclamation s'avère un complément intéressant aux études à double assignation aléatoire, car elle permet de voir l'impact de l'hormonothérapie sur la santé des gens en y intégrant les imperfections que la réalité occasionne.

Mots clés : hormonothérapie, ménopause, économétrie, Prempro®, Premarin®

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Préambule

En combinant ménopause et vieillissement de la population, les tendances lourdes montrent que d'ici 2015, près de la moitié des femmes aux États-Unis seront ménopausées ou postménopausées (Wilhelm, 2002). En tenant compte de l'espérance de vie moyenne, une Américaine typique vivra au moins un tiers de sa vie en ménopause et postménopause (Wilhelm, 2002). À si grande échelle, les conséquences de la ménopause peuvent prendre des proportions considérables, puisque que celle-ci peut avoir une incidence sur le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer de l'endomètre, le cancer des ovaires, la thromboembolie veineuse, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les événements coronariens, la dépression, l'anxiété, le diabète, l'Alzheimer et l'ostéoporose, qui se traduit également par des fractures vertébrales et aux hanches, (Azouley, 2004; Corrao *et al.*, 2008; Fournier *et al.*, 2003; Gaspard *et al.*, 2004; Reeves *et al.*, 2006; Sirola *et al.*, 2003; Skouby *et al.*, 2005; Vickers *et al.*, 2007; WHI, 2002, 2004). En plus, la ménopause peut occasionner divers désagréments tels que des syndromes climatériques qui se résument généralement par des bouffées de chaleur, des épisodes de transpiration et sueurs nocturnes, une sécheresse vulvo-vaginale et cutanée, une baisse de la libido et

finallement des troubles du sommeil et de l'humeur (Azouley, 2004; Gaspard *et al.*, 2004). Dans le but d'amenuiser toutes ces pathologies, les femmes ont normalement recours à diverses médications. Parmi les alternatives, le traitement hormonal substitutif était et demeure encore aujourd'hui l'option privilégiée. Ce traitement consiste à remplacer par des hormones artificielles, les hormones qui ont cessé d'être émises par le corps. Par conséquent, les effets engendrés par l'arrêt de la production d'hormones sont atténués ou éliminés.

1.2 Contexte

En 2002, les États-Unis comptaient plus de 40 millions de femmes âgées de 50 ans et plus (U.S. Department of Health and Human Services, 2002) dont près de 42 % d'entre elles consommaient des hormones de remplacement (Hersh *et al.*, 2004). Jusque-là, les études concluaient en faveur de ce traitement, étant généralement accepté autant par les médecins que par la population (Azouley, 2004). Cependant, en juillet 2002, la « Women's Health Initiative » (WHI), une division de la « National Institute of Health » (NIH) interrompit prématurément une de leurs études sur l'hormonothérapie, car la poursuite de l'étude en dépit des effets secondaires répertoriés engendrait un problème éthique. Lors de la parution de cette étude, les croyances établies ont littéralement été renversées par les conclusions enregistrées. Par la suite, la « U.S. Food and Drug Administration » (FDA), qui réglemente le domaine médical aux États-Unis, n'a eu d'autres choix que de publier des communiqués afin d'informer la population et professionnels de la santé des récentes découvertes, ainsi que leur position sur le sujet influencée par les résultats de la WHI (FDA, 2002). Depuis, la FDA maintient en ligne une liste des hormones de substitution approuvées (FDA, 2009). Il est également possible de voir les

conséquences de ces résultats à travers les prescriptions d'hormonothérapie sur la figure 1.1 (Hersh *et al.*, 2004). En effet, le nombre de prescriptions qui était d'environ 90 millions avant l'étude, chuta en deçà des 57 millions quelques mois après la parution de celle-ci ; la proportion des femmes utilisant les hormones de remplacement passa de 42 % à 28 % (Hersh *et al.*, 2004).

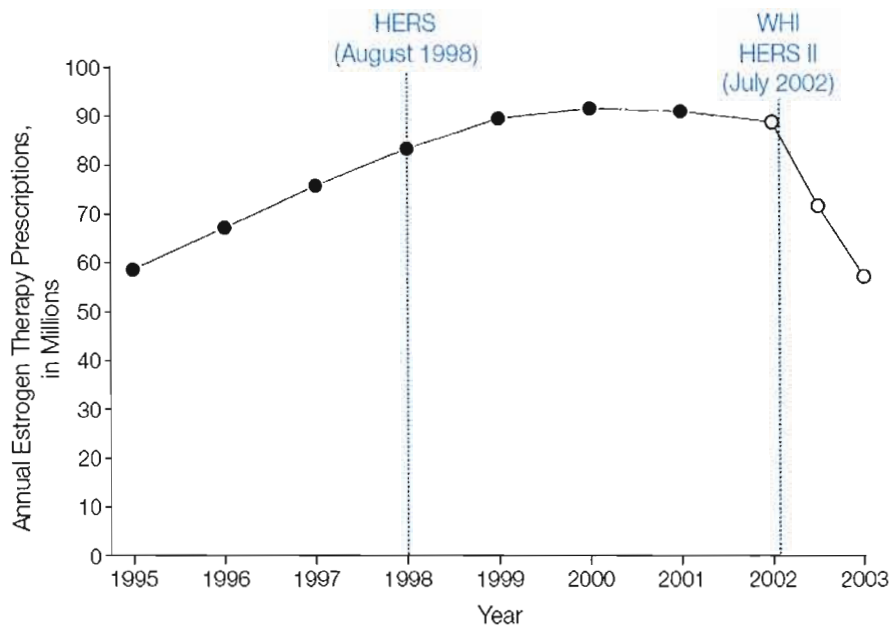


Figure 1.1 : Nombre annuel de prescriptions d'hormonothérapie, 1995-2003.
(Tiré de HERSH *et al.*, 2004)

Ces estimations peuvent toutefois sous-estimer le nombre total de prescriptions, car celui-ci est mesuré par les ventes en pharmacie, mais il existe également de l'hormonothérapie sous forme d'injection en milieu hospitalier. Comme ces injections sont plutôt rares, la « National Prescription Audit Plus » (NPA) a estimé que le biais n'est pas significatif (Hersh *et al.*, 2004). Que l'hormonothérapie soit somme toute bonne ou mauvaise, il ne fait nul doute que l'étude de la WHI a obligé femmes et médecins à reconsidérer leur choix en matière de traitement contre les effets de la ménopause.

CHAPITRE II

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 Moteur de recherche

Devant l'hétérogénéité des résultats des différentes études, l'objectivité et l'exhaustivité de la bibliographie s'avèrent primordiales afin de dresser un portrait honnête et complet de la littérature sur le sujet. Pour ce faire, des conditions strictes ont été établies et respectées tout au long du processus de recherche bibliographique pour identifier les effets de l'hormonothérapie sur la santé. En premier lieu, le moteur de recherche utilisé se nomme « PUB MED », celui-ci répertorie tous les articles provenant de « MEDLINE » ainsi que ceux de journaux scientifiques du domaine médical depuis aussi loin que 1948 (U.S. National Library of Medicine, 2009). Le site « PUB MED » est en fait un site offert par la « National Institute of Health » (NIH) et la « U.S. National Library of Medicine » connu sous le nom de « MEDLINE ». Comme la présente étude est basée sur une population américaine, un site gouvernemental des États-Unis est tout indiqué pour représenter intégralement et objectivement la littérature traitant des impacts de l'hormonothérapie sur sa population.

2.2 Critères

Des critères ont été scrupuleusement formulés afin d'assurer une homogénéité et impartialité des articles retenus. Pour être sélectionné, le titre de l'article devait contenir les mots clés suivant : « Menopause » et « Hormonal Therapy » ou « HT » ou « Hormone Replacement Therapy » ou « HRT ». De plus, les études en question devaient être basées sur des sujets humains de sexe féminin et être publiées en français ou en anglais. En outre, les articles publiés avant 2002 n'ont pas été retenus. Les principales conclusions établies avant 2002 ont été nuancées ou réfutées par l'étude de la WHI et par la suite, chaque conclusion a été reprise et analysée. Respectant ces critères, 82 articles ont été préalablement sélectionnés. Par la suite, un premier tri a été effectué sur la base du résumé des articles. Chaque article a été classé dans une des trois catégories suivantes : « pertinent », « plus ou moins pertinent » et « non pertinent ». Les catégories regroupent respectivement 35, 35 et 12 articles. La validité des enquêtes a été évaluée selon l'objectivité, la rigueur méthodologique et la pertinence des conclusions pour l'avancement de la présente étude. Les articles appartenant aux catégories « pertinent » et « plus ou moins pertinent » ont été soigneusement analysés, à l'exception de 11 articles non disponibles sur le moteur de recherche « PUB MED » et demeurés manquants suite à une recherche plus approfondie. Au total, 21 articles ont été retenus.

2.3 Contexte

La publication des résultats de l'étude de la WHI a été le fer de lance d'une toute nouvelle littérature. Il est d'ailleurs possible d'observer ce phénomène à l'aide

d'une simple recherche par mots clés. Sur le même moteur de recherche utilisé pour la bibliographie, en inscrivant les mots : « WHI » ou « Women's Health Initiative » et « ménopause » tout en limitant les études parues entre juillet 2002 et juillet 2009, le site vous renvoie 657 études publiées. Bref, en moyenne, près d'une centaine d'études publiées par années sur la ménopause sont influencées par les conclusions de la WHI.

2.4 Résultats des études de la WHI

En premier lieu, l'étude de la WHI a été analysée un peu plus en profondeur pour bien cerner les raisons pour lesquelles ces papiers ont eu tant d'impact dans le monde des hormones de substitution. Par la suite, une synthèse des résultats a été réalisée avec les autres études.

Tout d'abord, un consensus existe autour du fait que les femmes qui ont subi une hystérectomie, c'est-à-dire l'ablation de l'utérus, doivent être considérée dans une autre classe. Les changements hormonaux provoqués par l'ablation de l'utérus peuvent engendrer des effets différents de ceux éprouvés par les femmes avec un utérus. De plus, les femmes qui ont toujours leur utérus devraient recevoir un traitement d'estrogènes additionné d'un progestatif pour éviter ou réduire le risque de cancer de l'endomètre que pourrait créer un traitement uniquement composé d'estrogènes (Azoulay, 2004; Gaspard, 2002). L'endomètre étant un tissu interne de l'utérus, les femmes ayant une hystérectomie ne nécessitent donc pas l'ajout d'un progestatif. Comme chaque molécule comporte sa part d'effets secondaires, il n'est pas possible de mesurer deux populations qui divergent tant au niveau de leur traitement que de leurs caractéristiques fondamentales. Pour ces raisons et étant

donné leur faible proportion, la presque totalité des études différencie les populations ou élimine tout simplement les femmes sans utérus de l'échantillon.

La « Women's Health Initiative » avait réalisé une étude à deux volets, soient deux populations, différenciant les femmes avec et sans utérus. C'est toutefois celle des femmes avec utérus qui eut le plus d'impact. Entre 1993 et 1998, la WHI a répertorié 161 809 femmes postménopausées âgées de 50 à 79 ans. De ce nombre, les auteurs ont contrôlé pour différentes caractéristiques puis sélectionné aléatoirement 16 608 patientes qui ont été assignées au hasard en deux groupes; 8 506 traités avec des estrogènes additionnés d'un progestatif nommé « progestin », 8 102 traitées avec un placebo (WHI, 2002). La durée de l'étude était originalement prévue afin d'assurer un suivi moyen de 8,5 années. Pourtant, l'étude fut prématurément interrompue après un suivi moyen de 5,2 ans, car les risques associés à l'hormonothérapie causaient un problème éthique (WHI, 2002). Un résumé des principaux résultats est disponible en appendice A. Les résultats montrent que le traitement en question fait plus que doubler les risques de thromboembolie veineuse et augmente également de façon significative les risques d'AVC, de cancer du sein et d'événements coronariens. Néanmoins, le même traitement réduit les fractures ostéoporotiques, de même que les cancers du côlon et de l'endomètre. Même si les risques absolus demeurent faibles, en combinant toutes ces morbidités et en considérant les interactions, une femme en traitement augmente son exposition aux risques d'événements néfastes de 19/10 000 chaque année pour un traitement s'étendant sur 5,2 années (WHI, 2002). Les résultats détaillés de chacune des analyses sont aussi disponibles en appendice A.

Bien que les nombreuses conséquences sur la santé associées au traitement à base d'estrogènes et de « progestin » ont mis fin prématurément au premier volet de l'étude de la WHI, le deuxième volet concentré uniquement sur le traitement à base

d'estrogènes pour les femmes sans utérus n'a pas révélé la même problématique. Il a donc pu continuer son déroulement normal, du moins pour un certain temps. En février 2004, c'est au tour du deuxième volet de l'étude d'être prématurément interrompu. Dans cette division de l'étude, l'incidence du nombre AVC avait augmenté de 39 %, faisant passer le risque absolu d'environ 32 pour 10 000 à 44 pour 10 000 (WHI, 2004). Les résultats en détail sont disponibles en appendice A.

2.5 Résultats des autres études

Malgré l'ampleur de l'étude de la WHI, une revue des autres articles est nécessaire afin d'identifier tous les impacts pouvant découler de l'hormonothérapie, et ce, avec la plus grande rigueur. Pour faciliter la lecture, les résultats ont été classés par maladies et non par étude. Les principaux tableaux des résultats de diverses études sont disponibles en appendice B.

2.5.1 Accident vasculaire cérébral

Principale raison de la fin prématurée du deuxième volet de l'étude de la WHI, les AVC sont généralement un incontournable dans la littérature. La WHI trouva que les femmes avec utérus avaient 41 % plus de chance d'avoir un AVC (WHI, 2002) alors que le risque pour celle sans utérus augmentait de 39 % (WHI, 2004). Malgré que certains auteurs aient eu de la difficulté à obtenir des estimations significatives (Azoulay, 2004; Vickers *et al.*, 2007), d'autres ont démontré que le nombre d'AVC s'amplifie avec la prise d'hormone de remplacement (Azoulay,

2004). De ce fait, la « European Menopause and Andropause Society » (EMAS) conseille de ne pas prescrire de l'hormonothérapie aux femmes avec un historique de maladies cardiovasculaires (Skouby *et al.*, 2005).

2.5.2 Alzheimer

Peu étudiée, l'Alzheimer pourrait tout de même s'avérer un contre-coup important de l'hormonothérapie. En effet, certaines études prétendent que l'hormonothérapie pourrait protéger certaines fonctions cognitives, alors que d'autres déclarent que les hormones de substitution seraient nocives pour le cerveau. Toutefois, la littérature n'arrive pas à démontrer clairement l'impact du traitement hormonal substitutif sur l'Alzheimer (Azoulay, 2004; Maki *et al.*, 2003; Skouby *et al.*, 2005). De plus amples recherches semblent donc nécessaires afin de tirer des conclusions sur le sujet.

2.5.3 Cancer du côlon

Le cancer colorectal a fait l'objet de plusieurs études. Les scientifiques s'entendent généralement sur les bienfaits de l'hormonothérapie pour ce type de cancer. Les études de la WHI montraient que le traitement d'estrogènes combiné avec un progestatif diminuait le risque de cancer du côlon de 37 % alors que le traitement composé uniquement d'estrogènes n'arrivait pas à atteindre un coefficient significatif (WHI, 2002, 2004). Certains autres auteurs viendront confirmer cette réalité (Azoulay, 2004; Corrao *et al.*, 2008; Skouby *et al.*, 2005; Vickers *et al.*, 2007).

Somme toute, selon la EMAS, le traitement hormonal substitutif dans le seul but de se prémunir contre un cancer du côlon ne serait pas recommandé (Skouby *et al.*, 2005).

2.5.4 Cancer de l'endomètre

L'endomètre étant un tissu interne de l'utérus, également appelé muqueuse utérine, le cancer de l'endomètre ne peut donc pas être reporté pour les femmes sans utérus. La première étude de la WHI observait une légère diminution du cancer de l'endomètre chez le groupe traité avec hormones, mais ce coefficient n'atteint pas les objectifs de significativité statistiques. L'une des raisons pouvant expliquer ceci est l'étroit suivi des patients lors de ces expériences. Comme le cancer de l'endomètre peut se détecter avec des signes avant-coureurs tels que des saignements et une augmentation du volume des tissus, les auteurs de cette étude pensent donc que la rigueur des suivis médicaux peut grandement contribuer à réduire ce type de cancer (WHI, 2002).

2.5.5 Cancer des ovaires

Malgré que l'étude de la WHI ne statuait pas sur les risques de cancer des ovaires associés à l'hormonothérapie, plusieurs études se sont attardées à la question et certaines ont décelé une survenue de cancer des ovaires pour les utilisatrices d'estrogènes avec un progestatif (Corrao *et al.*, 2008; Skouby *et al.*, 2005).

2.5.6 Cancer du sein

Parmi les conséquences des hormones de remplacement, le cancer du sein est l'une des résultantes les plus étudiées. Plusieurs études de taille se sont intéressées au cancer du sein. On retrouve, entre autres, une étude intitulée « Million Women Study », puisqu'au-delà d'un million de femmes en ménopause était observées. Cette expérience à assignation aléatoire avait également démontré une augmentation des risques relatifs de l'incidence du cancer du sein. Les risques relatifs sont également exprimés en fonction des types de cancer du sein et la durée du traitement. Les résultats montrent que pour tous les types de cancer, les risques d'incidence augmentent avec la durée du traitement (Reeves *et al.*, 2006). De plus, on y retrouve des effets significatifs autant pour les femmes traitées avec des estrogènes additionné d'un progestatif que celles traitées uniquement avec des estrogènes contrairement à l'étude de la WHI qui n'arrivait pas à obtenir de résultats significatifs pour les femmes sans utérus. Toutefois, les incidences sont plus élevées pour le groupe traité avec estrogènes et progestatifs. Par ailleurs, les auteurs affirment également que l'incidence de cancer du sein diminuerait avec une certaine augmentation de l'indice de poids corporel. Comme la « Million Women Study » utilise une population européenne et que la WHI tire ses conclusions à partir d'une population américaine, les auteurs croient que les divergences dans les résultats proviendraient des différences dans les caractéristiques corporelles des deux populations. On explique ceci par le fait que 45 % des femmes étaient considérées obèses dans l'échantillon de la WHI contre seulement 18 % dans l'échantillon de « Million Women Study » (Reeves *et al.*, 2006). Une autre enquête de taille basée sur 5 692 femmes postménopausées ne révéla pas de différence significative quant à l'incidence de cancer du sein chez les femmes traitées par des hormones de remplacement avec ou sans utérus (Vickers *et al.*, 2007). Cependant, suite aux conclusions de la WHI cette étude fut également interrompue prématurément, de sorte que la durée de traitement

moyen fut de 11,9 mois (Vickers *et al.*, 2007). Une enquête italienne menée sur 73 505 femmes abonde dans le même sens. Les risques relatifs augmentent avec la durée. Comparé à une période de traitement de 0 à 6 mois, les risques relatifs atteignent 1,03, 1,19, et 1,34 pour des traitements s'échelonnant respectivement sur 7 à 12 mois, 13 à 24 mois et plus de 25 mois (Corrao *et al.*, 2008). En somme, plusieurs articles concluent que l'hormonothérapie accroit le risque du cancer du sein et que le traitement à base d'estrogènes et « progestin » est plus nocif que celui uniquement à base d'estrogènes (Azoulay, 2004; Fournier *et al.*, 2003; Skouby *et al.*, 2005). Une synthèse des articles parus sur le sujet prétend que le traitement hormonal substitutif aurait davantage un effet promoteur qu'un effet initiateur et que les risques pourraient disparaître après une interruption du traitement de plus de cinq ans (Fournier *et al.*, 2003). De ce fait, certains auteurs suggèrent de proscrire l'hormonothérapie aux femmes avec un historique de cancer du sein (Skouby *et al.*, 2005). La littérature apporte également quelques autres explications pouvant expliquer l'occurrence de cancer du sein associé aux hormones de remplacement. Le traitement pourrait provoquer une hyperdensité mammaire compliquant et retardant ainsi le dépistage de tumeurs par la mammographie (Azoulay, 2004). Ce faisant, plusieurs suggèrent d'arrêter le traitement quelques mois avant la mammographie pour faciliter le diagnostic (Azoulay, 2004).

2.5.7 Dépression et anxiété

Beaucoup moins testées empiriquement, la dépression et l'anxiété demeurent des conséquences potentielles de la ménopause pouvant être en partie ou en totalité résorbées par un traitement hormonal substitutif (Gaspard *et al.*, 2004). Ces

diagnostics apparaissent donc pertinents lorsque l'on cherche à identifier les effets de l'hormonothérapie.

2.5.8 Diabète

Également négligé par les diverses études, le risque de diabète de type 2 se trouverait également à être modifié par les hormones de substitution (Skouby *et al.*, 2005; Vickers *et al.*, 2007). En augmentant la sensibilité à l'insuline, l'hormonothérapie pourrait ainsi diminuer le risque de diabète de type 2 (Skouby *et al.*, 2005). Le diabète de type 2 est le type de diabète qui est généralement développé après 40 ans en conséquence à un mode de vie sédentaire ou à des prédispositions génétiques. Le diabète de type 1 est quant à lui un diabète majoritairement juvénile et aucune médication ne serait en mesure d'en diminuer le nombre de cas (Diabète Québec, 2009).

2.5.9 Évènements coronariens

Les résultats concernant les évènements coronariens sont plutôt mitigés. La WHI rapporte une augmentation des évènements coronariens de 29 % pour les femmes avec utérus. Cette statistique serait en grande partie due au fait que les crises cardiaques atteignent un risque relatif de 1,32 pour le groupe traité (WHI, 2002). Les évènements coronariens regroupent, entre autres, les angines de poitrine et l'infarctus du myocarde, mieux connu sous le nom de crise cardiaque. L'infarctus du myocarde serait également plus fortement représenté chez les femmes recevant un traitement

hormonal substitutif dans d'autres enquêtes (Vickers *et al.*, 2007). Toutefois, la WHI n'arrive pas à obtenir des estimateurs significatifs pour la cohorte traitée uniquement avec des estrogènes. À l'instar de la WHI, la littérature est ambiguë quant à l'impact de l'hormonothérapie sur les événements coronariens. Pendant plusieurs années, les hormones de substitution étaient reconnues pour leurs effets bénéfiques sur ce type de pathologie (Azoulay, 2004; Skouby *et al.*, 2005), mais depuis la parution du premier volet de l'investigation de la WHI, il y a confusion sur les véritables conséquences.

2.5.10 Ostéoporose et fractures

Que l'on fasse directement référence à l'ostéoporose ou que l'on parle plutôt de fractures diverses, tous s'entendent pour dire que l'hormonothérapie est un traitement de premier plan pour prévenir la perte de densité osseuse (Sirola *et al.*, 2003; Skouby *et al.*, 2005). Certains prétendent carrément que le maintien des os semble chimérique sans l'aide de l'hormonothérapie, car la ménopause serait la principale cause de la diminution de la densité osseuse chez les femmes âgées (Sirola *et al.*, 2003). Ces pertes pourraient atteindre en moyenne 1,9 % de la masse osseuse annuellement (Azoulay, 2004). Plusieurs auteurs font allusion à l'ostéoporose sans toutefois définir clairement quels sont leurs critères d'identification. À titre indicatif, la « World Health Organization » (WHO) définit l'ostéoporose comme étant une diminution de 2,5 écarts-types et plus de la densité osseuse par rapport celle d'une jeune femme moyenne (McClung, 2003). La WHI avait observé une baisse significative des fractures et de l'ostéoporose dans les deux volets de l'étude (WHI, 2002, 2004).

2.5.11 Thromboembolie veineuse

La littérature semble plutôt en accord quant au risque de thromboembolie veineuse provoquée par le traitement hormonal substitutif. Les deux volets de l'étude de la WHI ont démontré que l'hormonothérapie augmentait significativement les risques de cette morbidité. Des risques relatifs de 2,11 et 1,33 ont respectivement été répertoriés pour les femmes avec et sans utérus (WHI, 2002, 2004). Certains attestent même que le risque relatif pourrait être jusqu'à 7 fois plus important chez les utilisatrices d'hormones de substitution (Vickers *et al.*, 2007). Par conséquent, des chercheurs croient que l'hormonothérapie ne devrait pas être prescrite aux femmes ayant un historique de thromboembolie veineuse (Skouby *et al.*, 2005).

En résumé, les hormones de remplacement ont plusieurs impacts mesurables sur la santé. Qu'ils soient bons ou mauvais, il est primordial de connaître tous ces impacts lors de la décision de continuer ou cesser un traitement en cours ou encore d'utiliser ou non l'hormonothérapie.

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE

3.1 Objectif

Suite à la publication du premier volet de l'étude de la WHI en juillet 2002, les femmes utilisant de l'hormonothérapie devaient choisir de continuer ou de mettre un terme à leur traitement. Le but du présent mémoire est de mesurer et de modéliser les conséquences de ce choix sur leur santé. Le présent objectif est donc de quantifier les impacts, sous forme d'incidence de maladies, d'avoir perduré ou cessé le traitement hormonal substitutif après la parution de l'étude de la WHI en juillet 2002.

3.2 Description de la banque de données

Les données utilisées dans le cadre de ce projet proviennent de quarante compagnies faisant partie du « Fortune 500 ». Le « Fortune 500 » est en réalité une liste des 500 plus importantes compagnies américaines en fonction de leur revenu brut. Cette liste qui est publiée dans le magazine « Fortune » contient autant des entreprises publiques que privées. Ces quarante entreprises possèdent toutes des

programmes internes d'assurances médicales. Collectivement, elles opèrent à travers tous les États-Unis dans une variété d'industries incluant les services financiers, les transports, la haute technologie, le secteur manufacturier, les télécommunications, le domaine de l'énergie et finalement le domaine de l'alimentation. Ces données longitudinales couvrent la période du 1^{er} janvier 1998 au 31 décembre 2007 et contiennent des informations sur quelques 9 millions de personnes incluant des employées, leur conjoint et conjointe, et des personnes à charge. La figure suivante illustre les principales caractéristiques de la banque de données¹.

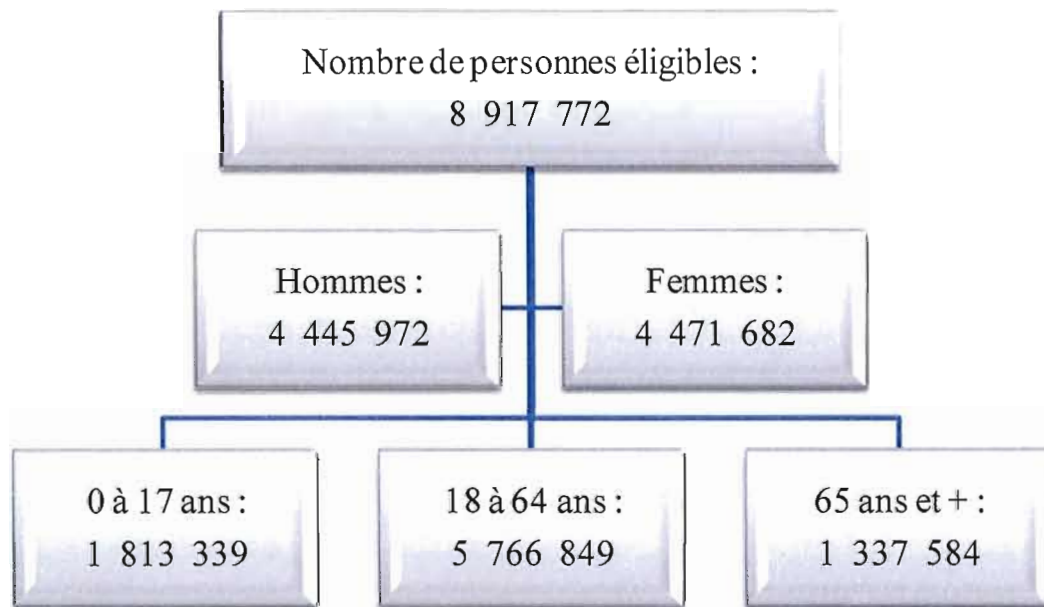


Figure 2.1 : Statistiques descriptives de la banque de données

¹ Le sexe de 118 patients est inconnu de sorte que la somme du nombre de femmes et d'hommes n'équivaut pas au nombre de personnes contenu dans la banque de données.

3.3 Critères de sélection

3.3.1 Hormonothérapie

Tout d'abord, afin d'identifier correctement la population éligible pour l'étude, il importe de bien définir les hormones de substitution associées à la ménopause. Pour ce faire, une liste provenant de la « U.S. Food and Drug Administration » sur les hormones de remplacement, approuvées par le gouvernement des États-Unis pour traiter les effets de la ménopause, a été utilisée (FDA, 2009). Cependant, cette liste contient uniquement des noms de marque enregistrée. Sur la période de temps étudié, il est fort possible qu'une femme passe d'un médicament de marque enregistrée à un médicament générique ou vice versa, sans pour autant cesser d'utiliser des hormones de substitution. Afin de corriger ce problème, tous les médicaments génériques contenant les mêmes molécules que les marques enregistrées approuvées par le FDA ont été retenus pour identifier les femmes utilisant l'hormonothérapie. La liste retenue contient 17 médicaments de marque enregistrée et 6 médicaments génériques ajoutés suite à l'appariement des molécules. La liste complète est disponible en appendice C. Aux États-Unis, chaque médicament possède un code numérique connu sous le nom de « NDC » pour « National Drug Code ». À l'aide de ces codes, il est possible d'identifier précisément dans les banques de données, chaque molécule utilisée par les patients. La première étape a donc été de restreindre la population à celle ayant déjà consommé des hormones de remplacement.

Tel que démontré dans la revue de littérature, chaque molécule comporte des effets, bons ou mauvais, qui lui sont propres. Par souci de précision, seules les

patientes utilisant une seule molécule à la fois seront retenues afin de ne pas confondre les effets d'interactions de deux molécules différentes.

Après analyse des données, il est possible de remarquer que parmi les 23 médicaments retenues, deux dominaient complètement le marché, soit Prempro® et Premarin® commercialisés par la compagnie Wyeth, maintenant devenue la propriété de Pfizer. La grande part de marché qu'occupent ces deux médicaments justifie pourquoi la WHI ne s'attarde qu'à ceux-ci. Prempro® correspond au premier volet de l'étude de la WHI, soit celui traitant des estrogènes additionnés d'un progestatif. Pour ce qui est de Premarin®, il est constitué uniquement d'estrogènes. Comme Prempro® et Premarin® totalisent plus de 85 % des prescriptions, seules les femmes traitées par l'un ou l'autre de ces médicaments vont être retenues pour l'étude. De plus, restreindre la population aux mêmes molécules que celles testées dans l'étude de la WHI permet de mieux quantifier l'impact de l'étude sur les habitudes de consommation.

3.3.2 Éligibilité au plan d'assurance médical

Les données nécessaires à cette étude proviennent de réclamations d'assurance. Par conséquent, il en va de la qualité de l'étude que chaque personne retenue soit continuellement éligible à son plan d'assurance pendant la période de l'étude. Certaines personnes peuvent, pour diverses raisons, cesser d'être éligibles à leur assurance. Dans ce cas, l'information sur le dossier médical est manquante et conséquemment, il est impossible de savoir si elles continuent de respecter les critères établis. Ces patientes doivent être exclues.

3.3.3 Medicare

Au États-Unis, à partir 65 ans ou selon certaines conditions, il est possible d'adhérer à un plan d'assurance publique nommé « Medicare ». Celui-ci agit comme tous les autres types d'assurance, en remboursant en partie ou en totalité les réclamations des assurés. Ce faisant, certaines personnes adhèrent à « Medicare » tout en conservant leur ancien plan d'assurance comme complément. En conséquence, lorsqu'une personne est assurée à plus d'un endroit, il est impossible d'avoir un dossier médical complet sur celle-ci. Chaque base de données est cryptée de sorte qu'il n'est pas possible de retracer un patient d'une base de données à l'autre. Néanmoins, la base de données utilisée dans cette étude indique si les patientes sont également assurées avec « Medicare » et le cas échéant, leur date d'adhésion. Par souci de prudence et de précision, les personnes inscrites à « Medicare » ont été exclues de l'étude à partir de leur date d'adhésion.

3.3.4 Traitement

Comme on cherche à établir les conséquences d'un type d'hormonothérapie, il est capital que le traitement en question soit correctement représenté. Les données nous permettent de dresser une ligne du temps représentant la période couverte par les hormones de remplacement. En conséquence, il est possible de remarquer que certaines personnes discontinuent le traitement pour de longues périodes et ont un usage très sporadique. Pour éliminer les biais potentiels provenant de ces personnes, seules les femmes continuellement traitées pendant la période étudiée ont été conservées dans l'échantillon. Cependant, certaines nuances sont de mise pour ne pas

éliminer de l'échantillon une personne qui aurait tout simplement renouvelé sa prescription quelques jours en retard. De plus, certains médecins recommandent de cesser le traitement un à deux mois avant une mammographie, car les hormones de remplacement pourraient compliquer le dépistage de tumeurs cancéreuses (Azoulay, 2004). De ce fait, une interruption de 60 jours et moins a été tolérée dans l'étude. En somme, toute personne qui cesse d'utiliser des hormones de remplacement pendant plus de 60 jours durant la période étudiée a été considérée comme non représentative du traitement et aussitôt exclues.

3.3.5 Hystérectomie

Dans le domaine médical, chaque procédure comporte son propre code d'identification connu sous le nom de code « CPT » désignant «Current Procedural Terminology ». De la sorte, chaque code contenant une procédure d'hystérectomie a été retenu afin d'identifier les femmes sans utérus. Au total, 28 codes permettent d'identifier une hystérectomie. Ces codes ainsi qu'une description détaillée de chacun d'eux sont disponibles en appendice C. Même si les études à assignation aléatoire ont l'habitude de traiter les femmes sans utérus avec Premarin® et d'utiliser Prempro® pour celles avec un utérus, la réalité est plus complexe. Ce faisant, la majorité des femmes utilise Premarin®, qu'elles aient ou non un utérus. De plus, la banque de données ne comporte pas un nombre de femmes sans utérus suffisamment élevé pour tirer de conclusions intéressantes sur le sujet. Par conséquent, les femmes ayant subi l'ablation de l'utérus ont été exclues et l'étude portera uniquement sur les femmes avec utérus utilisant Prempro® ou Premarin®.

3.3.6 Âge

Finale­ment, étant donné la difficulté, voire même l'impossibilité de déter­miner le moment exact du début de la ménopause, la sélection de patientes âgées de 50 ans et plus a été établie comme la norme pour ce type d'étude (Azoulay, 2004; Brownley *et al.*, 2003; Corrao *et al.*, 2008; Fournier *et al.*, 2003; Gaspard, 2002, 2004; Hersh *et al.*, 2004; Maki *et al.*, 2003; Palacios, 2008; Reeves *et al.*, 2006; Ringa, 2004 ; Simpson *et al.*, 2007; Sirola *et al.*, 2003; Skouby *et al.*, 2005; Vickers *et al.*, 2007; WHI, 2002, 2004).

3.4 Design de l'étude

3.4.1 Détermination des groupes

Les femmes respectant les critères préalablement sélectionnés seront étudiées de juillet 2000 jusqu'au choc engendré par l'étude de la WHI en juillet 2002. Cette période servira à titre de référence afin de distinguer les principales tendances liées aux pathologies préétablies. Dans l'année qui suit la publication des conclusions de l'étude de la WHI, les femmes ont dû faire le choix de continuer la prise d'hormones, cesser le traitement ou encore changer le traitement au profit d'un autre type d'hormonothérapie. Selon leur décision, les femmes ont été classées dans le groupe contrôle si elles ont continué, dans le groupe abandon si elles ont mis fin au traitement ou bien dans le groupe substitution si elles ont changé de type d'hormones de remplacement.

3.4.2 Période d'observation

Entre juillet 2002 et juillet 2003, une date de référence a été attribuée à chacune des personnes en fonction de la date de leur décision. Les dates de référence ont été calculées comme suit :

- Premier renouvellement de prescription de leur traitement respectif pour celles qui ont continué leur traitement
- Date de l'abandon pour celles qui ont cessé le traitement
- Première prescription d'un autre type d'hormonothérapie pour celles qui ont changé de traitement

Pour bien mesurer les effets de chacun des choix, les personnes ne pourront faire qu'un seul choix pendant l'année qui suit le choc. À titre d'exemple, une femme ne peut pas décider de changer de type d'hormonothérapie pour ensuite revenir à son ancien traitement et être considérée comme ayant continué le traitement. Les femmes qui ont changé de Prempro® à Premarin® et vice-versa, n'ont pas été retenus, car le groupe substitution représente l'hormonothérapie atypique qui n'est généralement pas l'objet d'étude.

Par la suite, une date de fin a été attribuée à chacune des femmes. La date de fin correspond à la date du premier événement à survenir parmi les suivants :

- Interruption du traitement pendant plus de 60 jours
- Hystérectomie
- Discontinuité dans l'éligibilité au plan d'assurance
- Adhésion au régime d'assurance « Medicare »
- Changement de groupe

Les femmes qui respectaient tous les critères, de juillet 2000 jusqu'à une année après leur date de référence respective, ont été sélectionnée pour constituer l'échantillon final. Un minimum de trois années d'observation par personne est donc disponible.

3.4.3 Identification des pathologies

Les maladies évaluées dans ce projet sont celles établies par la littérature, soit les AVC, l'Alzheimer, l'anxiété, le cancer du côlon, le cancer de l'endomètre, le cancer des ovaires, le cancer du sein, la dépression, le diabète de type 2, les évènements coronariens, les fractures vertébrales et fractures aux hanches, l'ostéoporose et la thromboembolie veineuse. Chacune d'entre elles possède un code d'identification qui lui est propre. Lors d'un diagnostic, ce code apparaît dans la réclamation d'assurance et par le fait même est disponible dans la banque de données. Ces codes sont disponibles publiquement et sont normalement connus sous le nom de « CIM » pour « Classification Internationale des Maladies » ou encore « ICD » pour « International Classification of Diseases ». Chaque morbidité sera donc identifiée par son code « CIM » afin de déterminer son incidence dans chacun des cas.

3.5 Exogénéité du choc

La présente étude est possible grâce au caractère exogène de l'enquête de la WHI et du fait que les différents groupes sont générés par ce choc. Pour que l'on puisse comparer les incidences de pathologies des deux cohortes, il faut que ces deux groupes soient créés de manière exogène afin que la différence entre les groupes soit

réellement attribuable au changement de groupe engendré par le choc et non à un autre changement endogène. Cependant, la littérature n'arrive pas à expliquer ce changement de tendance par un autre phénomène que celui de la publication de l'étude de la WHI. En somme, la division des groupes semble bel et bien de nature exogène. Il est donc possible d'identifier les impacts de perdurer ou cesser le traitement hormonal.

3.6 Modèle de régression – triple différence

Bien que l'étude de la WHI soit un choc exogène, cela ne signifie pas pour autant que les groupes engendrés par ce choc soient parfaitement identiques. Les conclusions de cette étude ont fait, en quelque sorte, augmenter le coût d'opportunité de manière à ce que le nouveau coût d'opportunité soit trop élevé pour la catégorie de gens ayant décidé d'abandonner le traitement. Néanmoins, il est possible que cette catégorie ait des caractéristiques individuelles propres qui les différencient des personnes ayant continué le traitement. De ce fait, il est impossible de mesurer directement les incidences des pathologies, car on se retrouverait à évaluer aussi l'effet des différentes caractéristiques entre les deux populations et non uniquement l'effet de la décision des femmes face au traitement hormonal substitutif.

Dans le but de pallier ce problème, un modèle de triple différence a été utilisé. Ce type de modèle permet d'obtenir un estimateur non biaisé et efficace tout en corrigeant pour les variables inobservées fixes dans le temps qui se retrouveraient autrement dans le terme d'erreur (Stock *et al.*, 2007). Pour ce faire, trois périodes ont été identifiées, soit la période s'étalant de juillet 2000 à juillet 2001 qui a été dénotée « autre », celle de juillet 2001 à juillet 2002 agissant à titre de période de contrôle et

dénotée « avant », puis une période d'une année suivant la date de référence de chacune des femmes, dénotée « après ». Lors de ces périodes, l'incidence des 13 pathologies préalablement sélectionnées a été mesurée pour chacune des patientes. Par la suite, les tendances ont été estimées à travers le temps afin d'identifier l'impact de l'abandon du traitement sur l'incidence de certaines maladies. L'équation suivante a été utilisée :

$$P(\text{Maladie X}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

À partir de cette équation, il est possible de décomposer l'incidence de chaque maladie afin d'identifier l'impact attribuable au changement de groupe. Tout d'abord, l'incidence d'une pathologie durant la période de contrôle est donnée par (1) β_0 pour une patiente ayant continué le traitement et (2) $\beta_0 + \beta_1$ pour une ayant abandonné le traitement. L'incidence pour la période « autre » est respectivement dénotée (3) $\beta_0 + \beta_4$ et (4) $\beta_0 + \beta_1 + \beta_4 + \beta_5$ pour les groupes contrôle et abandon. Finalement, l'incidence des pathologies pour la période « après » le choc est mesurée par (5) $\beta_0 + \beta_2$ pour celles qui continuent le traitement et (6) $\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3$ pour celles qui cessent le traitement. Or, en appliquant $[(6)-(2)] - [(5)-(1)]$ on isole les effets spécifiques individuels. Le résultat de l'opération, soit β_3 , donne l'impact sous forme d'incidence de pathologie d'avoir abandonné les hormones de substitution. Cette opération permet d'éliminer des variables inobservées qui pourraient engendrer un biais dans l'estimateur. À titre d'exemple, on peut difficilement mesurer l'intelligence à l'aide de variables. Pourtant, l'intelligence peut être corrélée à la fois avec l'incidence des pathologies et avec la décision d'arrêter les hormones de remplacement. Une femme avec davantage d'intelligence pourrait mieux contrôler certains facteurs influant sur sa santé et pourrait également prendre une meilleure décision face au traitement hormonal. Par conséquent, il n'est pas impossible que l'intelligence soit surreprésentée dans l'un des deux groupes de sorte que l'incidence des pathologies ne reflète pas la décision face aux hormones de substitution, mais plutôt la surreprésentation de l'intelligence d'un des groupes. Néanmoins,

l'intelligence d'une personne ne varie pas en quelques mois, alors lorsque l'on soustrait [(6)-(2)] et [(5)-(1)] on élimine respectivement, les caractéristiques individuelles fixes dans le temps pour les femmes ayant cessé le traitement et pour celle ayant continué le traitement. L'intelligence ainsi que d'autres variables omises se trouvent donc à être éliminées de l'estimateur.

Toutefois, l'estimateur (β_3) n'est valide que si les deux groupes avaient réagi de la même façon s'il n'y avait pas eu de choc. La période « autre » servira donc à tester cette hypothèse. Avec la différence suivante : [(4)-(2)] – [(3)-(1)], on obtient un estimateur fictif donné par β_5 qui identifie l'impact d'un « faux » choc sur une période quelconque. Si β_5 n'est pas significatif, alors on ne peut pas conclure que les deux groupes auraient réagi différemment en l'absence de choc. Par conséquent, l'estimateur de triple différence est donné par :([(6)-(2)] – [(5)-(1)]) – ([[(4)-(2)] – [(3)-(1)]] qui se résume par $\beta_3 - \beta_5$. Dans le cas, où β_5 n'est pas significativement différent de 0, alors notre hypothèse est respectée et il est possible de mesurer l'impact causal d'avoir abandonné l'hormonothérapie par β_3 . Seules les variables variant à travers le temps et à travers les individus en plus d'être corrélées à la fois avec les pathologies et avec la décision d'abandonner ou de continuer le traitement pourraient créer un biais potentiel. Ces variables doivent également être significativement prédominantes de façon endogène dans l'un des groupes et d'ampleur suffisante pour avoir un impact sur l'estimateur. Toutefois, rien dans la littérature ou dans la présente étude ne peut laisser présager la présence de telles variables.

En somme, le modèle de triple différence a été utilisé pour chacune des 13 maladies déterminées par la littérature afin de quantifier l'effet d'avoir abandonné le traitement de Prempro® pour les utilisatrices de Prempro® et d'avoir abandonné le traitement de Premarin® pour les utilisatrices de Premarin®.

3.7 Autre tests statistiques

Le nombre de personnes qui ont été touché par les pathologies étudiées ont été identifié pour chacune des trois périodes nécessaires pour l'étude. Le test du Chi carré a été utilisé afin d'établir s'il y a différence significative entre le nombre de personnes touchées pour une maladie donnée lors d'une période donnée (Wooldridge, 2002; Greene, 2003). Des graphiques ont également été érigés afin de bien illustrer les tendances qu'ont suivies les diverses maladies au cours des années. Pour ce qui est des variables continues, la significativité de la différence a été calculée avec le test non paramétrique de Wilcoxon. Généralement utilisé dans les biostatistiques, ce test n'impose pas de distribution à l'échantillon et contrôle pour les valeurs extrêmes pouvant biaiser les résultats. Les détails de ce test ainsi que les recommandations d'usage sont disponibles dans le livre *Survival Analysis : Techniques for Censored and Truncated Data* de J.P. Klein et M.L Moeschberger.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

4.1 Population

Après avoir appliqué chacun des critères de sélection, on retrouvait 11 979 utilisatrices de Premarin® et 5 490 utilisatrices de Prempro®. Parmi les femmes traitées avec Premarin® 7 246 provenaient du groupe contrôle, 4 709 du groupe abandon et seulement 24 du groupe substitution. Les femmes du groupe contrôle étaient âgées en moyenne de 65,2 ans et celles du groupe abandon de 66,3 ans. Quant à celles traitées avec Prempro®, elles étaient 1 148 dans le groupe contrôle, 4 298 dans le groupe abandon et à peine 44 dans le groupe substitution. Les utilisatrices de Prempro® qui ont continuées leur traitement avaient en moyenne 61,1 ans et celles qui ont abandonnées avaient en moyenne 63 ans. La différence d'âge entre les groupe était significative ($p < 0,001$) autant dans Premarin® que dans Prempro®. Néanmoins, les faibles différences d'âge que l'on retrouvait entre les cohortes ont été contrôlées par le modèle, puisque les tendances dans le temps ont naturellement été éliminées par le processus de triple différence. Par ailleurs, la répartition des femmes entre les différentes cohortes vient, en quelque sorte, confirmer l'importance de l'étude de la WHI qui avait formulé des conclusions beaucoup plus virulentes à l'endroit de Prempro® que de Premarin®. De plus, les

données viennent répliquer les résultats de la figure 1.1 présentés plus tôt. Ici aussi, près de la moitié des femmes consommant des hormones de remplacement ont cessé le traitement dans les mois qui ont suivi l'étude de la WHI. Un résumé des impacts de chaque critère sur la taille de l'échantillon est disponible en appendice C.

Suite à ces résultats, les analyses pour les groupes substitution ont dû être annulées étant donné la petite taille de l'échantillon. Comme l'étude requiert l'identification de maladies ayant des incidences peu élevées, la taille de l'échantillon est nettement insuffisante pour obtenir des résultats significatifs. Dans la majorité des pathologies, aucun cas n'était détecté de sorte qu'aucune conclusion tangible ne tienne. Les efforts ont donc été concentrés sur les femmes qui ont poursuivies et cessées le traitement.

4.2 État de santé

4.2.1 Accident vasculaire cérébral

Les résultats montrent que l'abandon de Premarin® accroît le risque d'AVC de 0,93 point de pourcentage dans l'année qui suit l'abandon relativement à ceux ayant poursuivi le traitement. Cette hausse serait responsable de près du tiers des AVC répertoriés dans l'année suivant l'abandon (0,93/3,04). La figure 4.1 vient appuyer ces résultats, car on peut facilement y voir comment le choc entraîne un changement de pente représentant la hausse du nombre d'AVC. La différence du nombre de personnes ayant été victime d'un AVC n'est pas significative lors des deux premières périodes et le devient lors de la dernière période, avec une valeur-*p*

inférieure à 0,0001. Le nombre de personnes avec au moins un évènement est respectivement de 1,42 %, 1,59 % et 3,04 % pour le groupe abandon et de 1,27 %, 1,28 % et 1,79 % pour le groupe contrôle.

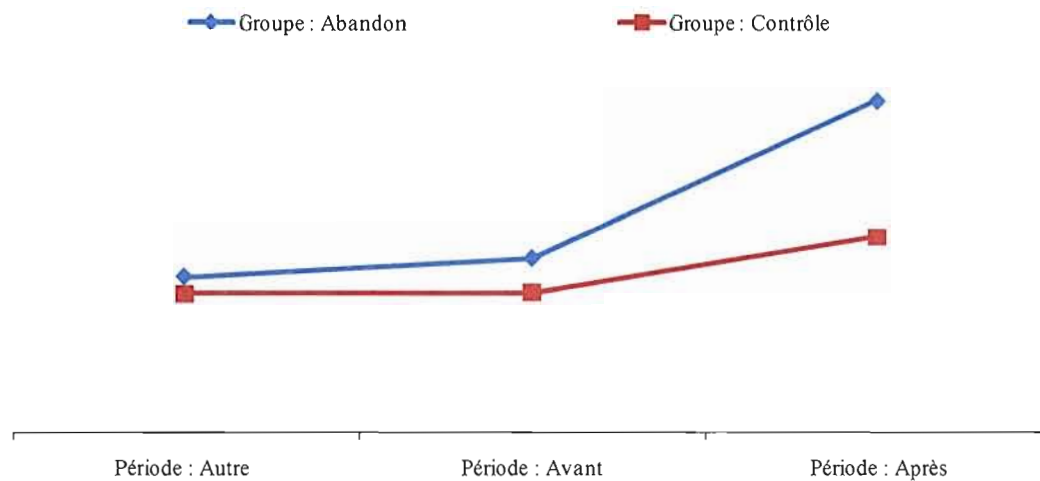


Figure 4. 1 : Variation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Premarin®

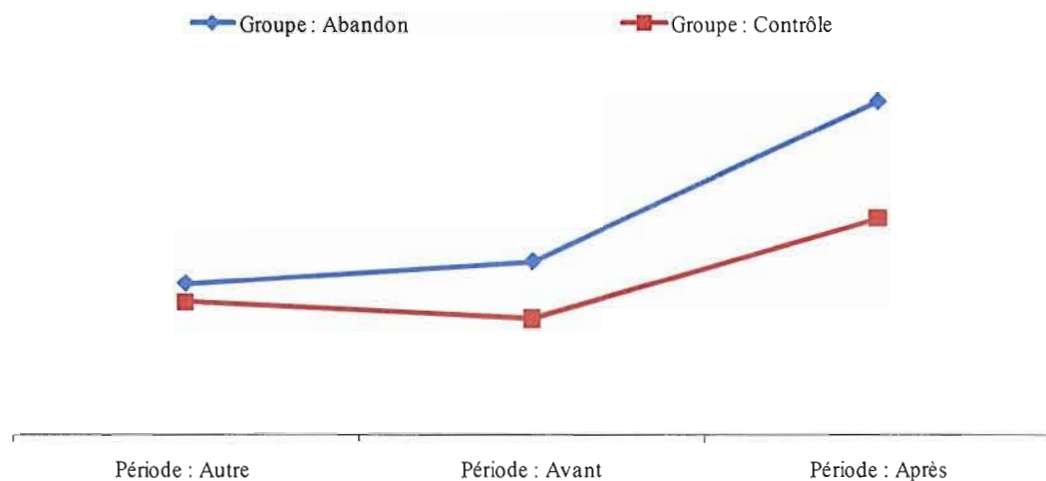


Figure 4. 2 : Variation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Prempro®

Dans le cas de Prempro®, les résultats n'atteignent pas le niveau de confiance fixé à 95 % ($p = 0,5159$), malgré que la représentation graphique (figure 4.2), semblable à celle de Premarin®, semble démontrer que le choc aurait poussé à la hausse le nombre d'AVC. Néanmoins, l'hypothèse nulle n'est pas rejetée ($p = 0,5158$), donc l'estimateur n'est pas significativement différent de 0.

En résumé, les personnes qui abandonnent Premarin® s'exposent à des risques supplémentaires d'être victime d'un AVC dans l'année suivant l'abandon, alors que les gens qui cessent d'utiliser Prempro® n'ont pas de conséquences significatives sur le risque de subir un AVC. Ce qui laisse supposé que Premarin® ait un effet protecteur quant au risque d'AVC.

4.2.2 Alzheimer

Les femmes qui ont abandonné Premarin® ont vu leur incidence d'Alzheimer s'accroître de 0,56 point de pourcentage ($p = 0,0062$) dans l'année qui a suivi l'abandon, comparativement à celles continuant le traitement. La proportion de femmes au prise avec la maladie d'Alzheimer pour le groupe abandon a respectivement été de 0,34 % durant la période « autre », de 0,55 % durant la période de contrôle et a ensuite atteint 1,36 % pour la période suivant l'abandon de Premarin®. Pourtant, le groupe contrôle a subi une croissance plutôt linéaire avec des incidences respectives de 0,23 %, 0,51 % et 0,76 % durant ces mêmes périodes. Lors des deux premières périodes, on peut également observer que les incidences n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes, alors que cette même incidence fut clairement différente lors de la troisième période ($p = 0,0012$).

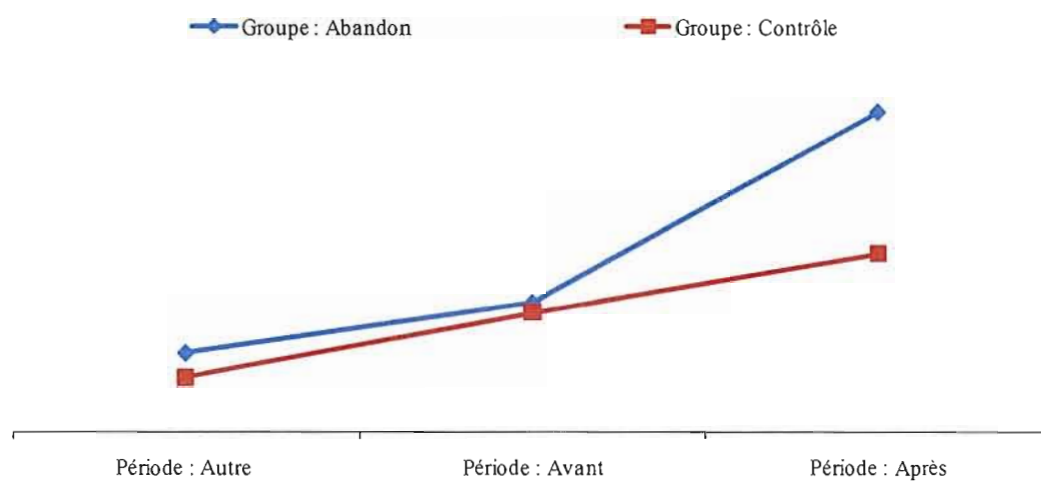


Figure 4. 3 : Variation de l'incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Premarin®

La figure 4.3 illustre bien comment les deux groupes suivaient une tendance pratiquement identique jusqu'au moment du choc, où le groupe abandon s'est clairement détaché, alors que le groupe contrôle a poursuivi dans la même direction.

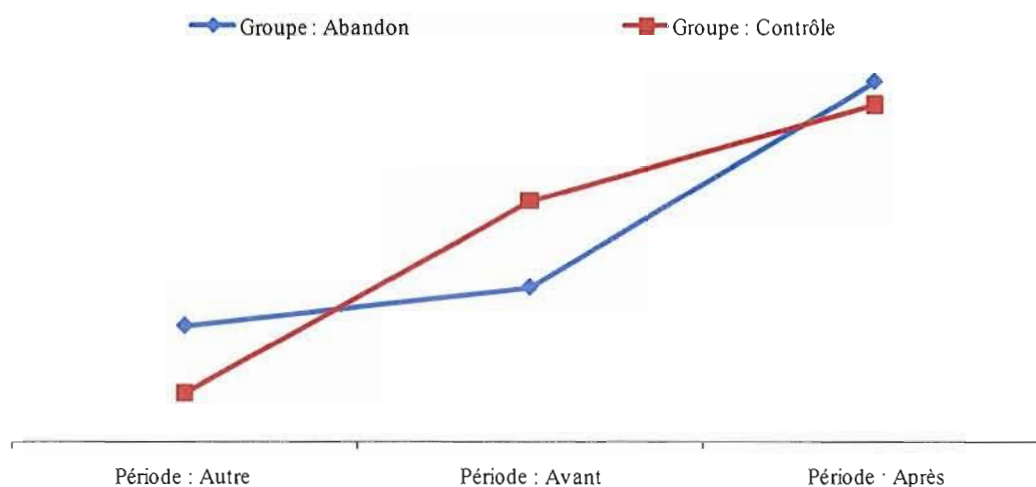


Figure 4. 4 : Variation de l'incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Prempro®

En ce qui a trait à Prempro®, les conclusions sont plus difficiles à tirer. Malgré que les résultats et que la figure 4.4 semble démontrer une légère hausse du nombre de cas d'Alzheimer au courant de la période « après » pour le groupe abandon, le coefficient estimé n'arrive pas à atteindre un seuil de significativité acceptable. Cependant, dans le cas de maladie à faible incidence telle que l'Alzheimer, qui touche ici en moyenne moins de 1 % des gens, un échantillon de plus grande taille serait souhaitable. Bien que la taille du groupe contrôle soit plus que suffisante pour étudier la grande majorité des maladies, un plus grand échantillon apporterait plus de précision aux estimations et ceux-ci pourrait peut-être arriver à atteindre un seuil de significativité convenable.

En somme, l'impact de l'arrêt de Premarin® sur l'incidence de l'Alzheimer est plutôt éloquent et important. La cessation de Premarin® est responsable de près de 41 % (0,056/0,136) du nombre de cas d'Alzheimer lors de la période « après ». Par contre, pour ce qui est de Prempro®, de plus amples recherches peuvent sembler nécessaire pour déterminer l'impact de cette médication sur l'Alzheimer, si impact il y a.

4.2.3 Anxiété

Le fait de continuer Premarin® n'a vraisemblablement aucun impact sur l'anxiété. Les pentes de la figure ci-dessous se suivent parfaitement sans aucun changement apparent occasionné par le choc. L'estimateur de l'impact de l'abandon de Premarin®, dénoté β_3 , n'affiche aucun signe pouvant laisser croire à un potentiel effet avec une estimation de 0,0000 et une valeur- p de 0,9959. De plus, le nombre de cas n'est pas différent entre les deux cohortes, et ce, pour chacune des périodes étudiées.

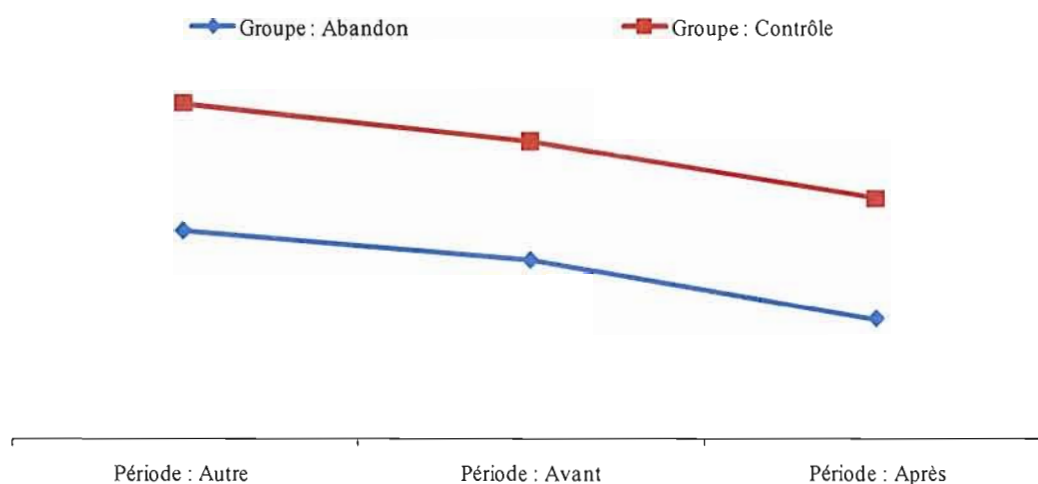


Figure 4. 5 : Variation de l'incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Premarin®

Quant à Prempro®, les mêmes conclusions s'appliquent, l'estimateur n'est pas significatif ($p = 0,6915$) de même que la différence entre les cohortes pour chaque période. La figure 4.6 ne démontre aucun signe apparent d'un changement de tendances lors de la dernière période.

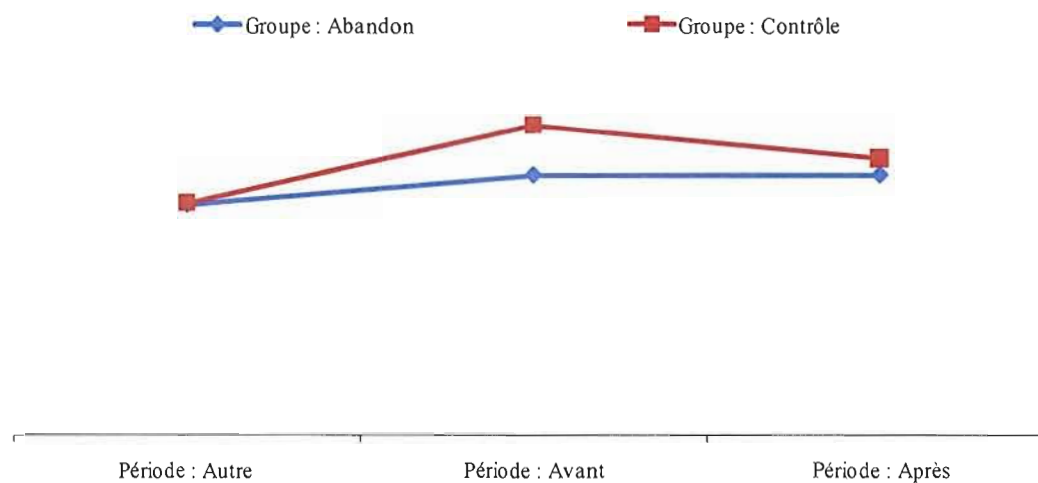


Figure 4. 6 : Variation de l'incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Prempro®

4.2.4 Cancer du côlon

L'analyse du cancer colorectal a donné des résultats plutôt évocateurs. Les personnes qui ont renoncé à être traitées avec Premarin® ont vu leur incidence de cancer du côlon grimper de 0,46 point de pourcentage ($p = 0,0182$) comparativement aux femmes demeurées en traitement. Cette augmentation est responsable de plus de la moitié des cas de cancer du côlon survenu pendant l'année suivant le choc (0,46/0,87). La figure 4.7 est très explicite à cet égard, on peut y voir la fulgurante ascension des cas de cancer du côlon suite à l'abandon du traitement. La différence du nombre de cas entre les cohortes devient également significative lors de la troisième période ($p = 0,0169$) alors qu'elle ne l'était pas au cours des deux premières.

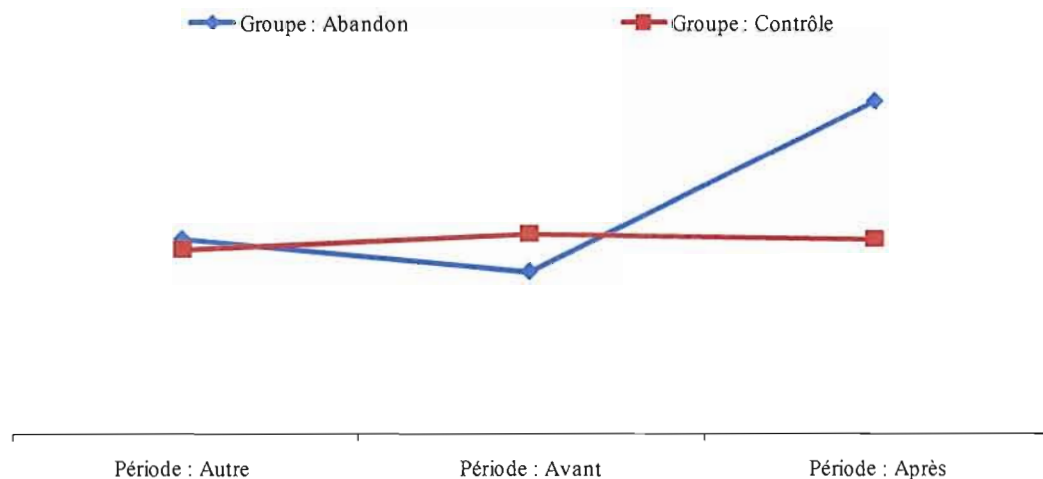


Figure 4.7: Variation de l'incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Premarin®

Pour ce qui est de Prempro®, on peut remarquer graphiquement que le choc semble également avoir occasionné une escalade des cas de cancer du côlon. Pourtant, l'estimateur n'arrive pas à atteindre une borne de significativité acceptable.

Étant donné la faible incidence du cancer colorectal, un échantillon de plus grande taille pourrait apporter un élément de précision non négligeable dans la présente analyse. Néanmoins, cet échantillon permet simplement de conclure que l'arrêt de Prempro® n'a pas de conséquences significatives sur le cancer du côlon dans l'année qui suivra l'abandon de ce traitement.

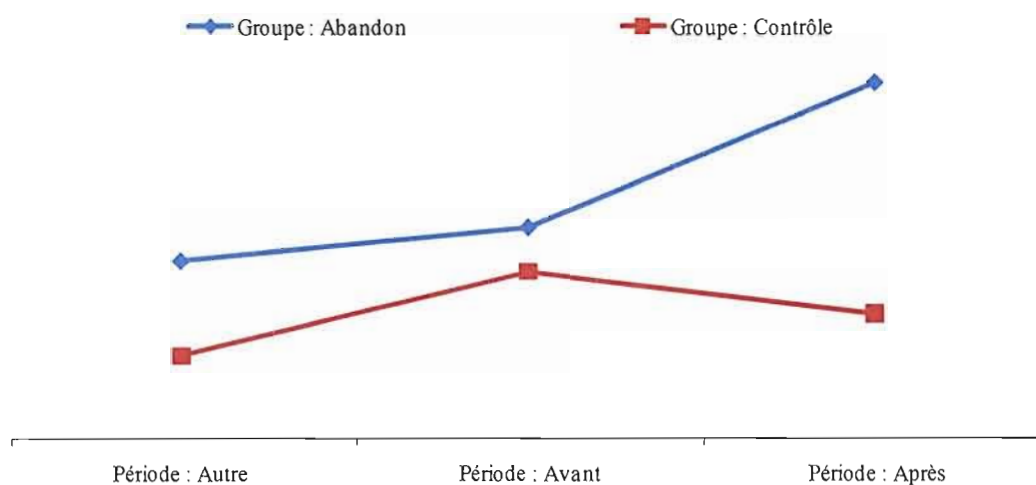


Figure 4.8 : Variation de l'incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Prempro®

Bref, les résultats obtenus viennent appuyer la littérature existante pour démontrer que certains types d'hormones de remplacement peuvent engendrer des conséquences bénéfiques quant à l'incidence du cancer du côlon.

4.2.5 Cancer de l'endomètre

Tout comme la grande majorité des études analysées, les estimateurs du présent modèle ne sont pas significatifs. Étant donné le faible nombre de cas de

cancer de l'endomètre, un échantillon de très grande taille serait requis afin de pouvoir tirer des conclusions plus rigoureuses. L'échantillon utilisé ici ne semble vraisemblablement pas suffisant pour déterminer avec précision les conséquences de l'hormonothérapie sur le cancer de l'endomètre. De ce fait, les résultats permettent seulement d'affirmer que le traitement hormonal substitutif n'a pas d'influence significative sur le cancer de l'endomètre dans l'échantillon observé.

4.2.6 Cancer des ovaires

L'analyse de l'impact de l'hormonothérapie dans ce cas-ci est plutôt difficile. Rien ne porte à croire que les hormones de remplacement affectent le cancer des ovaires, les estimateurs sont non significatifs et les graphiques de même que les incidences pour chacune de périodes n'indiquent pas de tendances définies. Ce nonobstant, l'incidence de cette morbidité est tellement peu fréquente que l'échantillon actuel peut être insuffisant pour produire des conclusions rigoureuses sur le sujet. Dans le cas de la cohorte contrôle traitée avec Prempro® ; il n'y a aucun cas dénombré lors de la première période, un seul cas lors de la deuxième période, puis finalement deux cas lors de la dernière période. Donc, entre les périodes 2 et 3, un seul cas supplémentaire de cancer des ovaires fait doubler la proportion de femmes atteintes par ce type de cancer. Un plus grand échantillon permettrait de mieux relativiser l'impact d'un nouveau cas de cancer des ovaires sur la proportion totale.

4.2.7 Cancer du sein

Dans le cas présent, l'abandon de Premarin® serait responsable de 1,59 point de pourcentage ($p < 0,0001$) sur les 2,36 % de femmes atteintes d'un cancer du sein lors de la troisième période. On peut clairement voir le nombre de cancers du sein exploser dans la période qui suit l'abandon. On dénombre 22 cas lors de la première période, 24 à la deuxième et ce chiffre grimpe pour atteindre les 111 cas lors de la troisième période. La figure 4.9 montre explicitement cet impressionnant surcroît du nombre de cancers du sein suite à l'abandon du traitement.

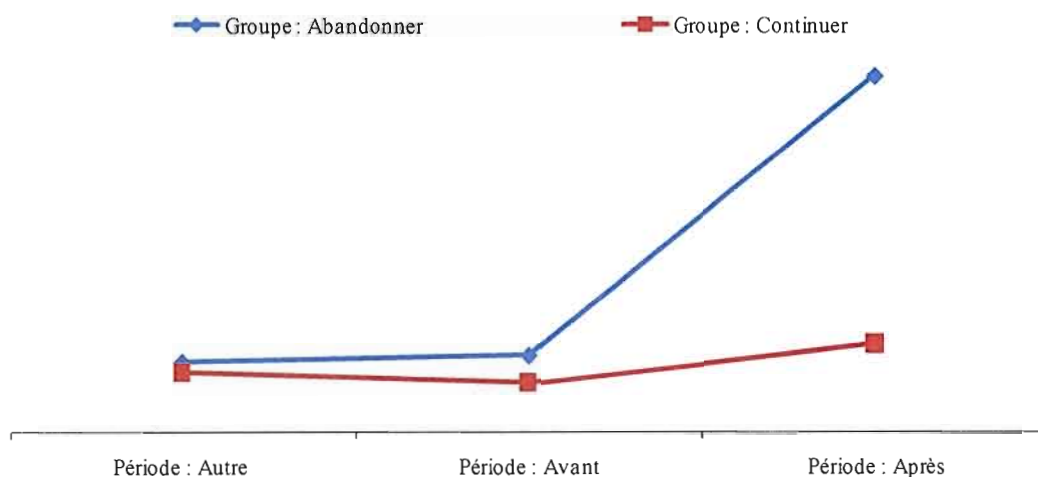


Figure 4.9 : Variation de l'incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Premarin®

Les résultats de l'analyse de Prempro® vont dans le même sens que ceux de Premarin®, les patientes qui ont cessé l'utilisation de Prempro® ont vu leur risque de cancer du sein s'amplifier de 1,80 point de pourcentage ($p < 0,0001$). Ici aussi, la figure 4.10 est sans équivoque quant au changement de tendances engendré par l'abandon du traitement.

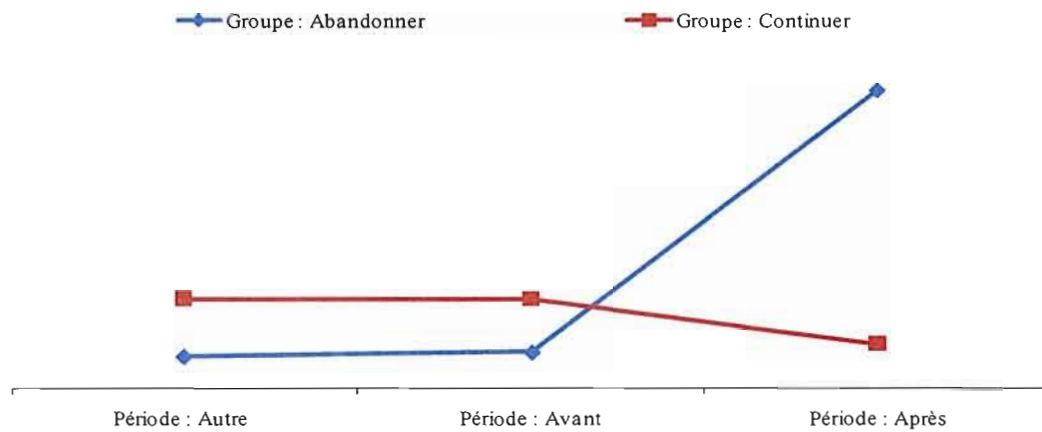


Figure 4.10 : Variation de l'incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Prempro®

En somme, les résultats indiquent clairement que les patientes qui cessent les hormones de remplacement s'exposent à une forte augmentation de la probabilité d'avoir un cancer du sein dans l'année qui suivra l'abandon.

4.2.8 Dépression

Les résultats montrent qu'aucun des médicaments étudiés n'a eu de conséquences significatives sur la survenue de la dépression. En plus d'obtenir des estimateurs qui sont statistiquement non significatifs, les graphiques et les tableaux d'incidences ne permettent pas de déceler réellement l'influence de l'abandon de l'hormonothérapie sur la dépression, du moins, dans l'année qui suit l'abandon.

4.2.9 Diabète de type 2

Les résultats enregistrés indiquent que l'arrêt de Premarin® et Prempro® n'a aucune influence significative sur le nombre de cas répertorié de diabète de type 2.

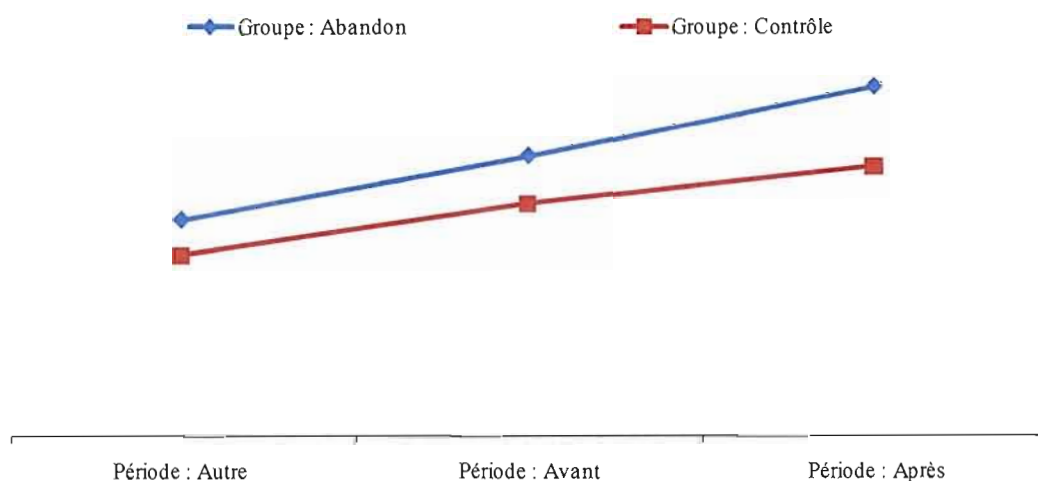


Figure 4.11 : Variation de l'incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Premarin®

Effectivement, dans chacun des groupes, l'incidence de diabètes de type 2 suit une tendance pratiquement linéaire autant avant le choc que suite à celui-ci. Les estimateurs étant non significatifs, on ne peut conclure que le diabète de type 2 réagit de façon significative à l'abandon d'un traitement à base d'hormones de remplacement dans l'année suivant l'abandon. Malgré que les résultats montrent clairement que l'abandon des hormones de substitution n'influence nullement les cas de diabètes dans notre analyse, d'autres études pourraient s'avérer nécessaires pour évaluer les conséquences à plus long terme. En effet, l'organisme « Diabète Québec » affirme que les symptômes initiaux peuvent passer inaperçus pendant plusieurs années retardant ainsi le diagnostic (Diabète Québec, 2009).

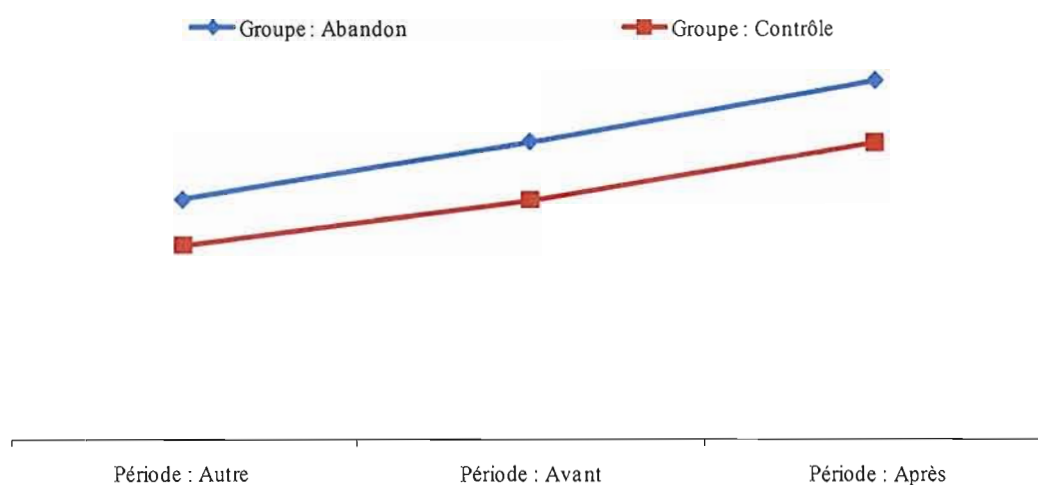


Figure 4.12 : Variation de l'incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Prempro®

4.2.10 Évènements coronariens

Dans le cas présent, ni Premarin®, ni Prempro® ne semblent avoir d'influence sur les évènements coronariens. Les estimateurs sont tous deux non significatifs et les graphiques ainsi que le nombre de personnes avec au moins un évènement ne montrent aucune réaction face au choc.

4.2.11 Fractures

Par souci de rigueur et précision, les fractures ont été traitées séparément de l'ostéoporose dans les analyses de sensibilité. De plus, seules les fractures vertébrales et les fractures aux hanches sont considérées dans cette étude afin de mieux cibler les

fractures découlant d'une dégénération importante de la masse osseuse (WHI, 2002, 2004).

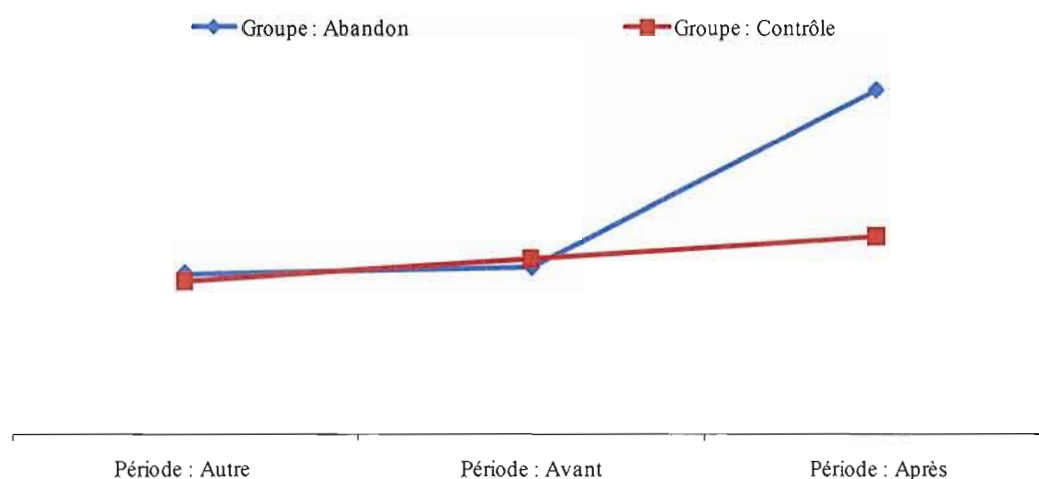


Figure 4.13 : Variation de l'incidence des fractures vertébrales et fractures aux hanches chez les patientes traitées avec Premarin®

Les femmes qui ont abandonné Premarin® ont subi une augmentation de 0,58 point de pourcentage des fractures vertébrales et des fractures aux hanches dans l'année suivant l'abandon du traitement. Il est possible de remarquer, autant dans le tableau des incidences que dans la figure 4,13, que les deux cohortes ont une proportion de fractures pratiquement identique durant les deux premières périodes. Toutefois, le nombre de fractures augmente de façon notable pour les femmes qui ont abandonné alors que la tendance demeure la même pour celles qui ont maintenu leur traitement. L'envergure des résultats est plutôt important lorsque l'on considère que 1,27 % de la cohorte abandon ont été victime de fractures en période 3 et que 0,58 point de pourcentage de ces fractures sont directement attribuable au fait d'avoir cessé Premarin®.

Pour les utilisatrices de Prempro®, il est possible de voir sur la figure 4.14 que les deux groupes ont des pentes similaires lors des deux périodes. Par la suite, le nombre de fractures chez les femmes de la cohorte abandon semble subir une forte ascension alors que la tendance demeure inchangée pour la cohorte contrôle. Toutefois, le coefficient estimé n'arrive pas encore à s'établir comme significatif avec un niveau de confiance de 95 % ($p = 0,2215$). Le faible nombre de cas répertoriés peut encore une fois laisser croire qu'un plus grand échantillon apporterait une meilleure précision au modèle.

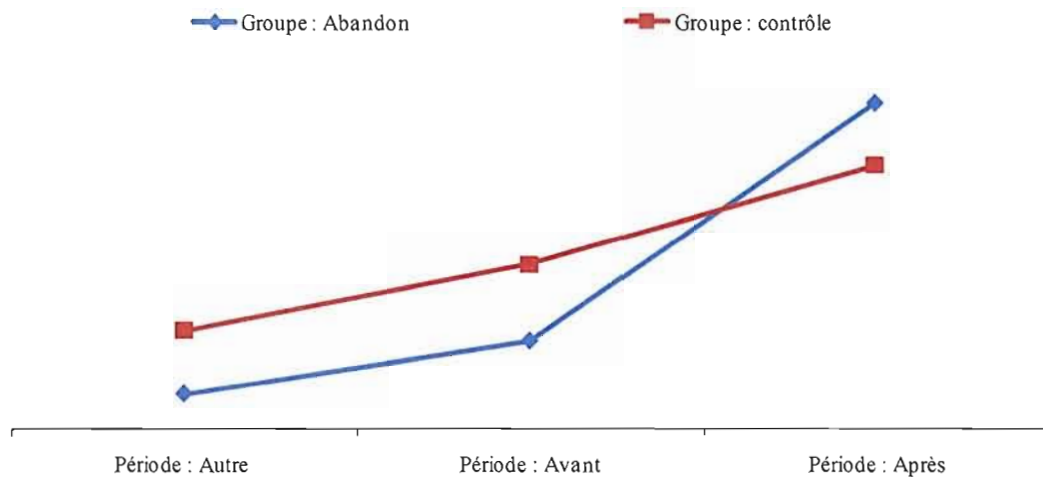


Figure 4.14 : Variation de l'incidence des fractures vertébrales et fractures aux hanches chez les patientes traitées avec Prempro®

Somme toute, l'hormonothérapie semble offrir une protection plutôt efficace contre les fractures, mais d'autres études seraient nécessaires afin de confirmer les effets de Prempro®.

4.2.12 Ostéoporose

Comme la ménopause engendre inévitablement une perte de la densité osseuse, l'ostéoporose est un sujet incontournable lorsque l'on analyse l'hormonothérapie. Au même titre que les fractures, la littérature s'entend généralement sur le fait que les hormones de remplacement ont des effets bénéfiques sur l'ostéoporose. L'analyse de cette sensibilité ne cause donc aucune surprise. On trouve que les femmes qui abandonnent Premarin® s'exposent à un plus fort taux d'ostéoporose que les femmes demeurant en traitement. En effet, les femmes qui ont interrompu Premarin® ont accru leur taux d'ostéoporose de 2,53 points de pourcentage ($p = 0,0004$), ce qui représente près du quart des 10,53 % de femmes souffrant d'ostéoporose pendant la période suivant l'abandon. Le graphique illustre bien cette réalité, car l'ascension du nombre de cas répertorié est facilement visible par le changement de pentes de la cohorte abandon.

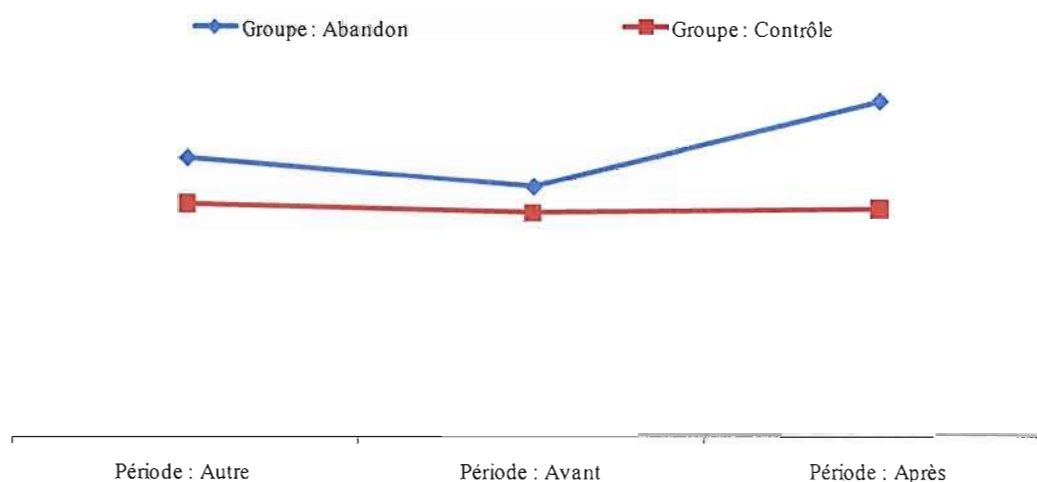


Figure 4.15 : Variation de l'incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Premarin®

Quant à Prempro®, bien que l'estimateur soit pratiquement de même ampleur que dans le cas de Premarin® ($\beta_3 = 0,0253$), sa valeur- p demeure tout juste en au-dessus du seuil acceptable pour un niveau de confiance de 95 % ($p = 0,0613$). La figure 4.16 montre pourtant un changement de pente relativement prononcé suite au choc pour les femmes qui ont cessé Prempro®. Cependant, il n'est pas permis de prétendre que l'abandon de Prempro® accroît de façon statistiquement significative l'incidence de l'ostéoporose dans l'année qui suit l'abandon.

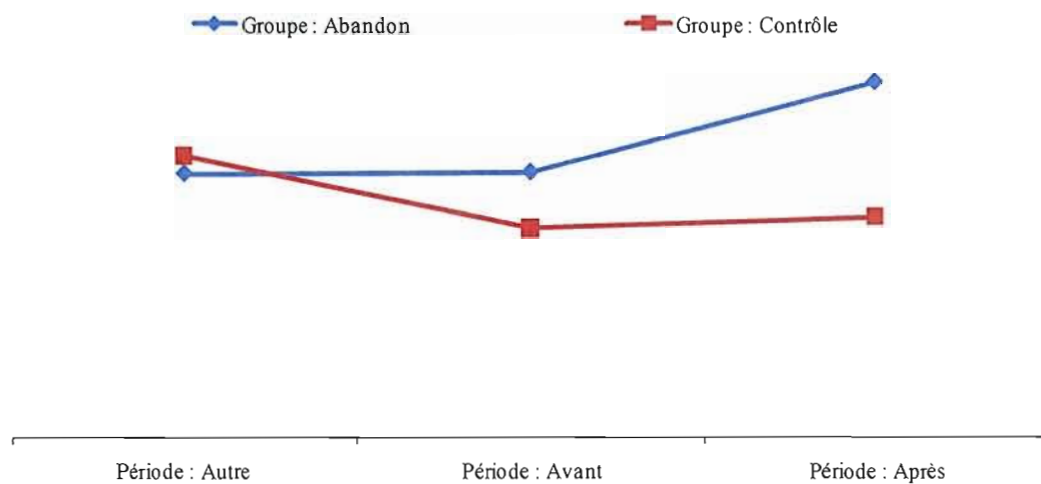


Figure 4.16 : Variation de l'incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Prempro®

En résumé, Premarin® s'avère un atout important contre l'ostéoporose, alors que les résultats sont plus nuancés avec Prempro®. Ce dernier semble favoriser le maintien des os, mais l'échantillon actuel ne permet pas de conclure de façon significative en faveur de cette hypothèse.

4.2.13 Thromboembolie veineuse

La thromboembolie veineuse, plus communément appelée « caillot sanguin », est généralement exposée dans la littérature comme étant un problème plus récurrent chez les femmes traitées avec des hormones de remplacement. Les résultats enregistrés ici montrent de façon plutôt explicite que les femmes qui abandonnent Premarin® développent davantage de thromboembolies veineuses que le groupe contrôle, comme en fait foi l'estimateur de 0,0058 ($p = 0,0232$). Un bref regard au tableau des incidences peut également s'avérer très révélateur. On peut y voir que la proportion de femmes avec au moins un évènement de thromboembolie veineuse est de 0,87 % la première année, 0,76 % la deuxième année et de 1,36 % lors de la troisième année. La différence du nombre de cas répertorié entre les deux cohortes devient également significative lors de cette dernière période ($p = 0,0209$). La figure 4.17 expose également cette réalité avec un changement abrupt de pente pour le groupe abandon suite à l'arrêt de Premarin®.

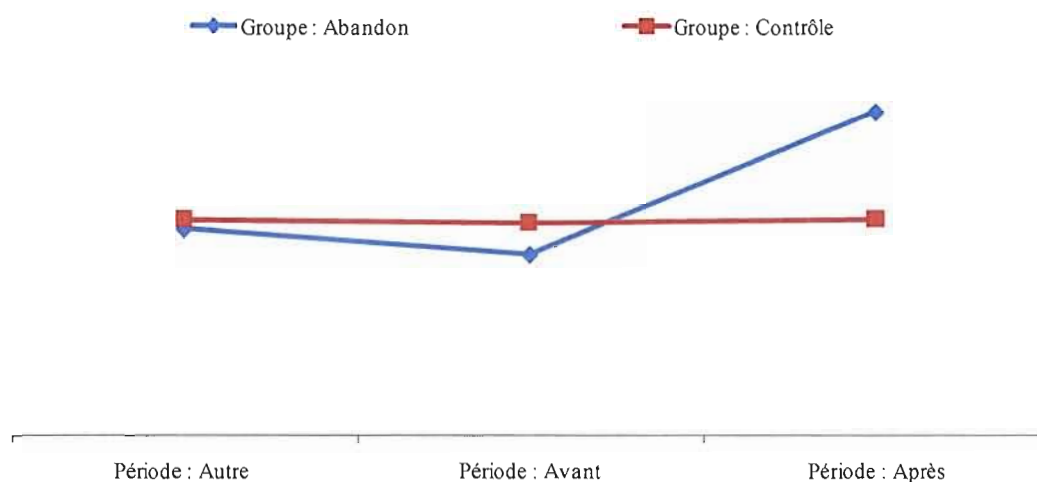


Figure 4.17 : Variation de l'incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Premarin®

Par contre, les femmes qui ont abandonné Prempro® ne semblent pas avoir le moindre impact quant à la survenue de caillots sanguins. L'estimateur non significatif, de même que l'absence de tendance claire dans le nombre d'évènements indiquent que l'abandon de Prempro® n'occasionnerait pas de différence significative dans le nombre de thromboembolies veineuses l'année suivant l'abandon.

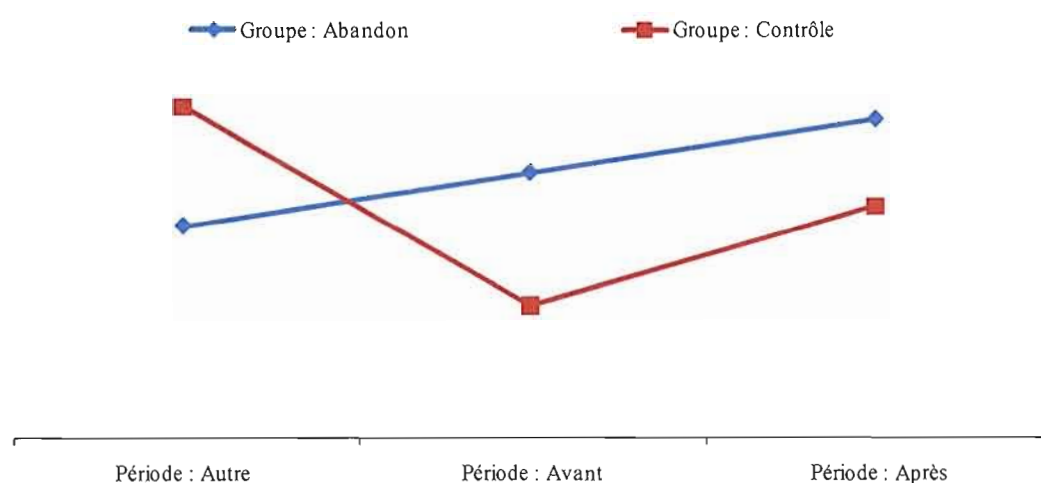


Figure 4.18 : Variation de l'incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Prempro®

En définitive, l'effet total de l'hormonothérapie sur la thromboembolie veineuse demeure obscur puisque Premarin® semble influencer sur son incidence alors que Prempro® ne semble pas avoir d'impact.

Parmi toutes les sensibilités analysées, aucun β_5 n'est statistiquement significatif avec un niveau de confiance de 95%. C'est donc dire que l'on ne peut pas affirmer que les cohortes avaient des tendances différentes lors des deux premières périodes. Cette conclusion tient autant pour Premarin® que Prempro®, et ce, pour

chacune des maladies. Dans le but de consolider la validité des modèles, chaque sensibilité a été effectuée en y ajoutant un effet région. Les régions sont des variables pouvant changer à la fois dans le temps et à travers les individus. Donc, si les régions sont corrélées avec l'incidence des pathologies et avec la décision d'abandonner le traitement, les omettre pourrait induire un biais. Les tableaux et graphiques sont disponibles en appendice E. Il est possible de noter qu'aucun estimateur n'a subi de modification. Ceci vient seulement renchérir sur la pertinence d'utiliser le modèle de triple différence afin d'évaluer l'impact de l'abandon des différents traitements.

CHAPITRE V

CONCLUSION ET DISCUSSION

Finalement, plusieurs études se sont intéressées aux multiples effets de l'hormonothérapie sur l'état de santé. Néanmoins, peu d'entre elles ont été effectuées sur des données de réclamations. Rappelons que le but de la présente étude était de mesurer et quantifier l'impact d'avoir poursuivi ou cessé le traitement de Premarin® et Prempro®. Cet impact était identifié par rapport à l'état de santé dans l'année qui suit la décision.

En conclusion, les femmes qui ont cessé le traitement de Premarin® s'exposent à :

- Un accroissement de 0,93 ($p = 0,0059$) point de pourcentage d'être atteint d'un accident vasculaire cérébral
- Une augmentation de 0,56 ($p = 0,0062$) point de pourcentage de développer la maladie de l'Alzheimer.
- Une hausse de 0,46 ($p = 0,0182$) point de pourcentage de l'incidence du cancer du côlon.
- Un surcroît de 1,59 ($p < 0,0001$) point de pourcentage quant à l'incidence du cancer du sein.
- Une perte de la densité osseuse se traduisant par une augmentation de 2,53 ($p = 0,0004$) points de pourcentage des cas d'ostéoporose et une hausse de

0,58 ($p = 0,0101$) point de pourcentage du nombre de fractures vertébrales et fractures aux hanches répertoriées.

- Une exacerbation de 0,58 ($p = 0,0232$) point de pourcentage d'être victime d'une thromboembolie veineuse.

Par contre, Premarin® n'a clairement aucun impact sur les événements coronariens, le diabète de type 2, la dépression et l'anxiété. Pour ce qui est du cancer des ovaires et de l'endomètre, les conclusions sont un peu plus délicates, car l'échantillon ne semble pas totalement adéquat pour certifier quoi que ce soit.

Pour ce qui est des femmes traitées par Prempro®, elles s'exposent à :

- Une hausse de l'incidence du cancer du sein de 1,80 ($p < 0,0001$) point de pourcentage.

Autrement, Prempro® ne semble avoir aucun impact notable sur l'anxiété, les événements coronariens, le diabète de type 2 et la thromboembolie veineuse. Dans les cas des autres maladies, il est difficile de déceler convenablement les impacts de Prempro® étant donné leur faible incidence.

Il est à noter que les risques sont évalués pour l'année suivant l'abandon. Il n'est donc pas possible de généraliser les résultats au-delà de la période étudiée, car les tendances ne sont pas nécessairement linéaires. Néanmoins, plusieurs de ces maladies peuvent avoir des répercussions sur les années à venir.

Par ailleurs, même si la majorité des résultats obtenus sont similaires à ceux dans la littérature, certaines analyses arrivent à des conclusions relativement différentes, notamment dans le cas du cancer du sein, des AVC et la thromboembolie

veineuse. Toutefois, il est difficile de comparer directement les résultats obtenus, étant donné la divergence de certains critères. À titre d'exemple, l'étude de la WHI de 2002 mesure les impacts de long terme de l'hormonothérapie et les résultats sont en fonction d'un suivi moyen de plus de cinq ans. L'analyse effectuée ici mesure l'impact d'avoir abandonné un traitement d'hormonothérapie et cet impact est mesuré dans l'année qui suit l'abandon. Par ailleurs, l'échantillon observé est différent, car la WHI recrute simplement des femmes en ménopause alors la présente étude recrute des femmes en ménopause qui consommaient des hormones de remplacement. Par conséquent, l'état de santé des patientes peut différer. Il est à noter également que la WHI étudie les impacts de Premarin® sur des femmes hystérectomies alors qu'ici les femmes traitées par Premarin® ont un utérus. De plus, le dosage utilisé dans les deux études n'est pas nécessairement le même, car le dosage de la WHI est contrôlé, alors que la présente étude n'impose pas de dosage et utilise celui prescrit par les médecins afin de répliquer la réalité. À ce sujet, certaines critiques ont été dirigées à l'endroit de la WHI, quant au fort dosage utilisé lors de ses expériences (Gaspard *et al.*, 2004). Bref, une multitude de raisons peuvent expliquer les divergences entre différentes études, sans pour autant discréditer les résultats obtenus. De ce fait, chacune des conclusions doit être considérée en fonction des critères de recherche utilisés.

À la lumière des résultats obtenus, d'autres études portant des données de réclamations devraient être élaborées afin de corroborer les conclusions enregistrées. Un échantillon de plus grande taille pourrait également ajouter de la précision aux résultats, notamment dans le cas de Prempro®. Le caractère non significatif de la majorité des résultats de cette sensibilité semble être majoritairement causé par un manque de données et non par un effet nul. De plus, des effets fixes de médecin au lieu d'effets fixes d'individus pourraient s'avérer intéressants si les données le permettent, car les médecins peuvent jouer un rôle important dans la décision de poursuivre ou mettre un terme au traitement. Malheureusement, la banque de données

utilisée ici ne possédait pas les variables nécessaires afin de contrôler pour ce facteur. En somme, malgré la richesse de la littérature sur le sujet, d'autres études doivent être réalisées afin de parachever nos connaissances en la matière.

LIMITATION

Des nuances doivent être apportées si l'on cherche à généraliser les résultats au-delà des États-Unis. Certains endroits, comme l'Europe, utilisent des traitements alternatifs différents de ceux des États-Unis, les impacts peuvent donc varier (Azoulay, 2004). Des caractéristiques typiques de la population américaine, notamment le haut taux d'obésité peut également engendrer des résultats difficilement applicables à d'autres populations (Reeves *et al.*, 2006).

Les résultats concernant le cancer du sein doivent être tout particulièrement interprétés avec prudence. Tel que mentionné lors de la revue de littérature, l'hormonothérapie engendrerait une hyperdensité mammaire pouvant compliquer et retarder un diagnostic de cancer (Azoulay, 2004). Par conséquent, l'arrêt de l'hormonothérapie pourrait accroître le nombre de cas de cancer du sein, étant donné que le cancer peut être pronostiqué avec plus de facilité et de précision. Cette réalité pourrait être responsable, en partie, de la forte augmentation des cas de cancer du sein suite à l'arrêt de la prise d'hormones de substitution.

En outre, il est possible d'identifier et mesurer certains effets pernicieux associés au choix de continuer ou abandonner le traitement, mais cette enquête n'a pas la prétention de pouvoir mesurer chaque déterminant de la qualité de vie. Or, une médication peut accroître ou diminuer l'incidence d'un certain nombre de maladies,

mais peut en revanche engendrer des symptômes difficilement quantifiables qui peuvent affecter la qualité de vie. Même si la WHI avait publié une étude disant que la qualité de vie n'est pas affectée par les hormones de substitutions (WHI, 2003), on peut penser que bon nombre d'inconforts tels que les syndromes climatériques sont difficilement mesurables et généralement non diagnostiqués. Ce de fait, les conclusions concernant la qualité de vie sont plus délicates et doivent donc être nuancées.

De plus, l'étude se veut aussi précise que la nature des données et l'information qui s'y trouve le permettent. Par ailleurs, l'entendue des conclusions est limitée à la période observée. Comme on étudie des réclamations, il n'est pas possible d'effectuer des analyses sur les effets à long terme. Le choc exogène qu'a été l'étude de la WHI en 2002 est l'élément déclencheur de la présente analyse. La décision de poursuivre ou cesser le traitement provient de cette étude et non de raisons endogènes corrélées avec l'incidence des pathologies étudiées. Cependant, les raisons pour lesquelles les gens ont été progressivement éliminés de l'étude ne sont pas exogènes aux pathologies étudiées. À titre d'exemple, si une patiente de la cohorte abandon décide de recommencer un traitement d'hormonothérapie, elle sera alors éliminée de l'échantillon à partir de cette date, car elle ne peut plus représenter les femmes n'utilisant pas d'hormones de remplacement, de même que celles qui ont continué à utiliser le traitement. Supposons que les femmes qui développent certaines maladies concluent qu'elles étaient mieux protégées sous leur ancien traitement et décident de recommencer l'hormonothérapie. Cette situation ferait en sorte que l'incidence des pathologies du groupe abandon serait biaisée à la baisse, puisque les femmes sortiraient de l'échantillon lors de l'apparition d'une maladie.

Pour bien illustrer ces propos, des analyses de survie ont été effectuées. Il est donc possible de voir que la distribution des femmes qui sont éliminées de

l'échantillon est clairement différente pour les deux cohortes. Par conséquent, les décisions des femmes menant à une expulsion de l'échantillon ne peuvent nullement être considérées exogènes. Tout d'abord, on retrouve en appendice F, une représentation graphique des distributions élaborée à l'aide du modèle de Kaplan Meier qui contrôle pour les patientes éliminées de l'échantillon (Klein *et al.*, 1997). Ensuite, les distributions vont être comparées à l'aide du test « log-rank » qui évalue si la différence des distributions est significative tout en pondérant pour les patientes éliminées (Klein *et al.*, 1997). Puis, le test de Cox sera utilisé afin de comparer le risque relatif d'être éliminé tout en contrôlant pour l'âge des patientes puisqu'il pourrait exister une corrélation entre cette variable et le fait d'être exclu de l'échantillon (Klein *et al.*, 1997). Les graphiques montrent explicitement que les patientes ne sont pas éliminées de l'étude suivant la même distribution (voir appendice F). Cette réalité est confirmée par les tests de « log-rank » qui obtiennent une valeur- p inférieure à 0,0001 autant dans la sensibilité de Premarin® que dans celle de Prempro®. De plus, les risques relatifs inférieurs à 1 pour les groupes abandon ($p < 0,0001$) indiquent que les femmes ayant continué sont plus à risque d'être éliminé de l'échantillon confirmant que les deux types de cohortes ne sont pas exclus de l'étude suivant les mêmes tendances. À la toute fin du graphique, il est normal de voir que les courbes se rapprochent. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la fin de la période couverte par les données, on cesse d'observer l'information des patientes, ce qui explique la convergence des courbes. En conclusion, la nature des données et l'endogénéité des choix des individus font en sorte qu'il n'est pas possible d'analyser, sans biais, les effets de long terme dans cette étude.

En résumé, comme l'ensemble des études, les résultats doivent être interprétés en fonction des éléments de la recherche. Il faut donc être prudent lors de généralisations et de conclusions sur des aspects difficilement mesurables.

CONTRIBUTION

La principale contribution de cette étude provient de la nature des données. En effet, la revue de littérature n'a révélé aucune étude effectuée sur des données de réclamations. Ce type de données a pourtant l'avantage de répliquer directement la réalité et les habitudes de consommation.

Étant donné les nombreux désagréments engendrés par la ménopause, on peut penser que les gens ne vont pas tout simplement cesser le traitement hormonal substitutif sans chercher d'alternatives. Par conséquent, le placebo généralement utilisé dans les études à double assignation aléatoire, n'est peut-être pas l'unité de comparaison la plus révélatrice. Cette étude se veut un reflet de la réalité avec toute la complexité qu'elle comporte. On mesure ici le fait d'avoir cessé le traitement en agglomérant toutes les possibilités d'alternatives. Le but n'est pas de savoir si un placebo est plus efficace que le traitement hormonal substitutif. Le but est d'établir si la femme moyenne qui cesse l'hormonothérapie est en mesure de trouver une meilleure alternative aux hormones de remplacement, peu importe l'alternative retenue.

D'autre part, certaines expériences à double assignation aléatoire peuvent sous-représenter ou surreprésenter une tranche de la population. À titre d'exemple, le recrutement de patients se fait généralement sur une base volontaire et parfois un cachet est offert à titre de dédommagement. Ainsi, il est possible que les personnes avec une situation financière précaire soient surreprésentées puisque le cachet offert a un impact incitatif plus important pour une personne dans le besoin que pour une personne fortunée. Pourtant, la richesse d'un individu peut avoir des répercussions sur son état de santé. Les résultats obtenus avec un échantillon qui n'est pas

sélectionné de façon exogène ne sont pas nécessairement applicables à l'ensemble de la population.

Les études sur des données de réclamations permettent de dresser un portrait honnête de la réalité. Si chacun avait un mode de vie exemplaire, la consommation de médicament chuterait de façon drastique, mais la réalité en est autrement. Voilà pourquoi, les études sur des données de réclamations apportent une contribution importante à la littérature. Les études à assignation aléatoire peuvent conclure que selon certains critères précis, un médicament est plus ou moins bon, mais ne peuvent aucunement s'assurer que ces critères seront respectés par les usagers. Les patientes ne vont pas forcément utiliser la même posologie ou même respecter les contre-indications émises. En conséquence, il n'est pas impossible qu'une médication ait des retombés favorables selon une certaine utilisation, mais que les imperfections de la réalité fassent en sorte que l'effet total dans la population est néfaste.

Tout compte fait, une expérience à assignation aléatoire demeure une étude avec une méthodologie des plus rigoureuses et précises, mais comme toute méthode, elle a ses limites. Dès lors, ce type de recherche devrait toujours être complété par une enquête dans un contexte réel afin de corroborer les résultats obtenus. C'est pourquoi la présente étude apporte certainement une contribution intéressante et comme bien d'autres, elle continue à parfaire nos connaissances en ce qui a trait aux hormones de remplacement.

BIBLIOGRAPHIE

Articles scientifiques :

Azoulay C. 2004. « Menopause in 2004: "hormone replacement therapy" is not what it used to be anymore ». *Rev Med Interne*, vol. 25, no 11 (Novembre), p. 806-815.

Brownley K.A., A.L. Hinderliter, S.G. West, K.M. Grewen, J.F. Steege, S.S. Girdler et K.C. Light. 2004. « Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause ». *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, no 4 (Avril), p. 1052-1058.

Corrao G., A. Zambon, V. Conti, F. Nicotra, C. La Vecchia, C. Fornari, G. Cesana, P. Contiero, G. Tagliabue, R.E. Nappi et L. Merlino. 2008. « Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation ». *Ann Oncol*, vol. 19, no 1 (Janvier), p. 150-155.

Fournier A., C. Hill et F. Clavel-Chapelon. 2003. « Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer ». *Bull Cancer*, vol. 90, no 10 (Octobre), p. 821-831.

Gaspard U. 2002. « Pharma-Clinics. Medication of the month. Totelle Cycle: new sequential estrogen/progesterone regimen for hormone replacement therapy in menopause ». *Rev Med Liege*, vol. 57, no 6 (Juin), p. 408-412.

Gaspard U. et F. Van den Brûle. 2004. « Medication of the month. Angeliq: new hormonal therapy of menopause, with antialdosterone and antiandrogenic properties ». *Rev Med Liege*, vol. 59, no 3(Mars), p. 162-166.

Hersh A.L., M.L. Stefanick, et R.S. Stafford. 2004. « National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence ». *JAMA*, vol. 291, no 1 (Janvier), p. 47-53.

Maki P., et E. Hogervorst. 2003. « The menopause and HRT. HRT and cognitive decline ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 17, no 1 (Mars), p.105-122.

McClung M.R. 2003. « The menopause and HRT. Prevention and management of osteoporosis ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 17, no 1 (Mars), p.53-71.

- Palacios S. 2008. « Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable ». *BMC Womens Health*, vol.27 (Novembre), p.8-22.
- Reed M. et C. Anderson. 2002. « Evaluation of patient information Internet web sites about menopause and hormone replacement therapy ». *Maturitas*, vol. 43, no 2 (Octobre), p.135-154.
- Reeves G.K., V. Beral, J. Green, T. Gathani, D. Bull et Million Women Study Collaborators. 2006. « Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis ». *Lancet Oncol*, vol. 7, no 11 (Novembre), p. 910-918.
- Ringa V. 2004. « Les alternatives au traitement hormonal substitutif de la ménopause : le point épidémiologique ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris), vol.33, no 3 (Mai), p. 195-209.
- Simpson J.A., D.R. English, R.J. Macinnis, D.M. Gertig, J.L. Hopper et G.G. Giles. 2007. « A comparison of different methods for including 'age at menopause' in analyses of the association between hormone replacement therapy use and breast cancer ». *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 33, no 1 (Janvier), p.11-16.
- Sirola J., H. Kröger, R. Honkanen, J.S. Jurvelin, L. Sandini, M.T. Tuppurainen et S. Saarikoski ; OSTPRE Study Group. 2003. « Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study ». *Maturitas*, vol. 45, no 3 (Juillet), p.159-167.
- Skouby S.O., F. Al-Azzawi, D. Barlow, J. Calaf-Alsina Erdogan Ertüngealp, A. Gompel, A. Graziottin, D. Hudita, A. Pines, S. Rozenberg, G. Samsioe et J.C. Stevenson ; European Menopause and Andropause Society. 2005. « Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy ». *Maturitas*, vol. 51, no 1 (Mai), p.8-14.
- Vickers M.R., A.H. MacLennan, B. Lawton, D. Ford, J. Martin, S.K. Meredith, B.L. DeStavola, S. Rose, A. Dowell, H.C. Wilkes, J.H. Darbyshire et T.W. Meade ; WISDOM group. 2007. « Main morbidities recorded in the women's international study of long duration estrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women ». *BMJ*, vol. 335, no 7613 (Août), p. 239.

Wilhelm S.L. 2002. « Factors affecting a woman's intent to adopt hormone replacement therapy for menopause ». *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, vol. 31, no 6 (Novembre), p. 698-707.

Women's Health Initiative. 2002. « Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial ». *JAMA*, vol. 288, no 3 (Juillet), p. 321-333.

Women's Health Initiative. 2003. « Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life ». *N Engl J Med*, vol. 348, no 19 (Mai), p. 1839-1854.

Women's Health Initiative. 2004. « Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial ». *JAMA*, vol. 291, no 14 (Avril), p. 1701-1712.

Livres :

American Medical Association (AMA). 2006. *Current Procedural Terminology (CPT): Standard Edition*. American Medical Association. 582 p.

Greene W. 2003. *Econometrics Analysis : Fifth Edition*. Pearson Education, 1054 p.

Klein J.P et M.L. Moeschberger. 1997. *Survival Analysis : Techniques for Censored and Truncated Data*. Statistics for Biology and Health, Springer-verlag New-York, 502 p.

Stock J.H. et M.W. Watson. 2007. *Introduction to Econometrics*. Pearson Addison Wesley, 796 p.

Wooldridge J.M. 2002. *Econometric Analysis of Cross Section and Panel Data*. The MIT Press, 750 p.

Documents électroniques :

Diabète Québec. 2009. « Le diabète de type 1 ». [En ligne]
http://www.diabete.qc.ca/html/le_diabete/type1.html (visité le 15 juin 2009)

Diabète Québec. 2009. « Le diabète de type 2 ». [En ligne]
http://www.diabete.qc.ca/html/le_diabete/type2.html (visité le 15 juin 2009)

U.S. Departement of Health and Human Services. 2002. « Facts About Menopausal Hormone Therapy ». [En ligne]
http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/pht_facts.pdf (visité le 11 juin 2009)

U.S. Food and Drug Administration. 2009. « Estrogen and Estrogen with Progestin Therapies for Postmenopausal Women ». [En ligne]
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm135318.htm>
(visité le 10 juin 2009)

U.S. Food and Drug Administration. 2002. « FDA Statement on the Results of the Women's Health Initiative ». [En ligne]
http://www.fda.gov/cder/drug/safety/WHI_statement.htm (visité le 10 juin 2009)

U.S. National Library of Medicine. 2009. [en ligne]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (visité le 12 juin 2009)

APPENDICE A

RÉSULTATS DES ÉTUDES DE LA « WOMEN'S HEALTH INITIATIVE »

Tableau A1 : Principaux résultats de la publication de l'étude WHI, 2002 exprimés en risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) et en risque absolu pour 10 000 femmes/année. (Tiré de Azouley, 2004.)²

Fracture ostéoporotique du col du fémur	0,66 ^a (0,44–0,98) –5/10000 AF
Cancer du côlon	0,63 ^a (0,43–0,92) –6/10000 AF
Cancer de l'endomètre	0,83 (0,47–1,47)
Évènements coronariens	1,29 ^a (1,02–1,63) +7/10000 AF
Thromboembolie veineuse	2,11 ^a (1,58–2,82) +18/10000 AF
Embolie pulmonaire	2,13 ^a (1,39–3,25) +8/10000 AF
Accident vasculaire cérébral	1,41 ^a (1,07–1,85) +8/10000 AF
Cancer du sein	1,26 ^a (1,00–1,59) +8/10000 AF

^a Résultat significatif

² Un ratio supérieur à un indique une plus grande incidence de cette pathologie pour les gens utilisant un traitement à base d'estrogènes et de « progestin ».

Tableau A2 : Effets cliniques par assignation aléatoire. (Tiré de WHI, 2002)

Outcomes	No. of Patients (Annualized %)		Hazard Ratio	Nominal 95% CI	Adjusted 95% CI
	Estrogen + Progestin (n = 8506)	Placebo (n = 8102)			
Follow-up time, mean (SD), mo	62.2 (16.1)	61.2 (15.0)	NA	NA	NA
Cardiovascular disease†					
CHD	164 (0.37)	122 (0.30)	1.29	1.02-1.63	0.85-1.97
CHD death	33 (0.07)	26 (0.06)	1.18	0.70-1.97	0.47-2.98
Nonfatal MI	133 (0.30)	96 (0.23)	1.32	1.02-1.72	0.82-2.13
CABG/PTCA	183 (0.42)	171 (0.41)	1.04	0.84-1.28	0.71-1.51
Stroke	127 (0.29)	85 (0.21)	1.41	1.07-1.85	0.86-2.31
Fatal	16 (0.04)	13 (0.03)	1.20	0.58-2.50	0.32-4.49
Nonfatal	94 (0.21)	59 (0.14)	1.50	1.08-2.08	0.83-2.70
Venous thromboembolic disease	151 (0.34)	67 (0.16)	2.11	1.58-2.82	1.26-3.55
Deep vein thrombosis	115 (0.26)	52 (0.13)	2.07	1.49-2.87	1.14-3.74
Pulmonary embolism	70 (0.16)	31 (0.08)	2.13	1.39-3.25	0.99-4.56
Total cardiovascular disease	694 (1.57)	546 (1.32)	1.22	1.09-1.36	1.00-1.49
Cancer					
Invasive breast	166 (0.38)	124 (0.30)	1.26	1.00-1.59	0.83-1.92
Endometrial	22 (0.05)	25 (0.06)	0.83	0.47-1.47	0.29-2.32
Colorectal‡	45 (0.10)	67 (0.16)	0.63	0.43-0.92	0.32-1.24
Total	502 (1.14)	458 (1.11)	1.03	0.90-1.17	0.86-1.22
Fractures					
Hip	44 (0.10)	62 (0.15)	0.66	0.45-0.98	0.33-1.33
Vertebral	41 (0.09)	60 (0.15)	0.66	0.44-0.98	0.32-1.34
Other osteoporotic‡	579 (1.31)	701 (1.70)	0.77	0.69-0.86	0.63-0.94
Total	650 (1.47)	788 (1.91)	0.76	0.69-0.85	0.63-0.92
Death					
Due to other causes	165 (0.37)	166 (0.40)	0.92	0.74-1.14	0.62-1.35
Total	231 (0.52)	218 (0.53)	0.98	0.82-1.18	0.70-1.37
Global index§	751 (1.70)	623 (1.51)	1.15	1.03-1.28	0.95-1.39

*CI indicates confidence interval; NA, not applicable; CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass grafting; and PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

†CHD includes acute MI requiring hospitalization, silent MI determined from serial electrocardiograms, and coronary death. There were 8 silent MIs. Total cardiovascular disease is limited to events during hospitalization except venous thromboembolic disease reported after January 1, 2000.

‡Other osteoporotic fractures include all fractures other than chest/sternum, skull/face, fingers, toes, and cervical vertebrae, as well as hip and vertebral fractures reported separately.

§The global index represents the first event for each participant from among the following types: CHD, stroke, pulmonary embolism, breast cancer, endometrial cancer, colorectal cancer, hip fracture, and death due to other causes.

Tableau A3 : Effets cliniques par assignation aléatoire et par année de suivi.
(Tiré de WHI, 2002)

Outcomes	Year 1			Year 2			Year 3		
	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio
No. of participant-years	8435	8050		8353	7980		8268	7888	
Coronary heart disease	43 (0.51)	23 (0.29)	1.78	36 (0.43)	30 (0.38)	1.15	20 (0.24)	18 (0.23)	1.06
Stroke	17 (0.20)	17 (0.21)	0.95	27 (0.32)	15 (0.19)	1.72	30 (0.36)	16 (0.20)	1.79
Venous thromboembolism	49 (0.58)	13 (0.16)	3.60	26 (0.31)	11 (0.14)	2.26	21 (0.25)	12 (0.15)	1.67
Invasive breast cancer	11 (0.13)	17 (0.21)	0.62	26 (0.31)	30 (0.38)	0.83	28 (0.34)	23 (0.29)	1.16
Endometrial cancer	2 (0.02)	2 (0.02)	0.95	4 (0.05)	4 (0.05)	0.96	4 (0.05)	5 (0.06)	0.76
Colorectal cancer	10 (0.12)	15 (0.19)	0.64	11 (0.13)	9 (0.11)	1.17	6 (0.07)	8 (0.10)	0.72
Hip fracture	6 (0.07)	9 (0.11)	0.64	8 (0.10)	13 (0.16)	0.59	11 (0.13)	12 (0.15)	0.87
Total death	22 (0.26)	17 (0.21)	1.24	30 (0.36)	30 (0.38)	0.96	39 (0.47)	35 (0.44)	1.06
Global index	123 (1.46)	96 (1.19)	1.22	134 (1.60)	117 (1.47)	1.09	127 (1.54)	107 (1.36)	1.13

Outcomes	Year 4			Year 5			Year 6 and Later			z Score for Trend†
	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	
No. of participant-years	7926	7562		5964	5566		5129	4243		
Coronary heart disease	25 (0.32)	24 (0.32)	0.99	23 (0.39)	9 (0.16)	2.38	17 (0.33)	18 (0.42)	0.78	-1.19
Stroke	25 (0.32)	14 (0.19)	1.70	16 (0.27)	8 (0.14)	1.87	12 (0.23)	15 (0.35)	0.66	-0.51
Venous thromboembolism	27 (0.34)	14 (0.19)	1.84	16 (0.27)	6 (0.11)	2.49	12 (0.23)	11 (0.26)	0.90	-2.45
Invasive breast cancer	40 (0.50)	22 (0.29)	1.73	34 (0.57)	12 (0.22)	2.64	27 (0.53)	20 (0.47)	1.12	2.56
Endometrial cancer	10 (0.13)	5 (0.07)	1.91	1 (0.02)	4 (0.07)	0.23	1 (0.02)	5 (0.12)	0.17	-1.58
Colorectal cancer	9 (0.11)	20 (0.26)	0.43	4 (0.07)	8 (0.14)	0.47	5 (0.10)	7 (0.16)	0.59	-0.81
Hip fracture	8 (0.10)	11 (0.15)	0.69	5 (0.08)	8 (0.14)	0.58	6 (0.12)	9 (0.21)	0.55	0.25
Total death	55 (0.69)	48 (0.63)	1.09	41 (0.69)	44 (0.79)	0.87	44 (0.86)	44 (1.04)	0.83	-0.79
Global index	155 (1.96)	127 (1.68)	1.16	112 (1.88)	77 (1.38)	1.36	100 (1.95)	99 (2.33)	0.84	-0.87

*E + P indicates estrogen plus progestin. All outcome data are number of patients (annualized percentage).

†Tests for trends are based on Cox proportional hazards models with time-dependent treatment effects. The z scores shown indicate trends across all years.

Tableau A4 : Effets cliniques par assignation aléatoire. (Tiré de WHI, 2004)

Outcomes	No. of Patients (Annualized %)		Hazard Ratio*	Nominal 95% CI	Adjusted 95% CI
	CEE (n = 5310)	Placebo (n = 5429)			
Follow-up time, mean (SD), mo	81.6 (19.3)	81.9 (19.7)	NA	NA	NA
Cardiovascular disease†					
CHD	177 (0.49)	199 (0.54)	0.91	0.75-1.12	0.72-1.15
CHD death	54 (0.15)	59 (0.16)	0.94	0.65-1.36	0.54-1.63
Nonfatal MI	132 (0.37)	153 (0.41)	0.89	0.70-1.12	0.63-1.26
Stroke	158 (0.44)	118 (0.32)	1.39	1.10-1.77	0.97-1.99
Fatal	15 (0.04)	14 (0.04)	1.13	0.54-2.34	0.38-3.36
Nonfatal	114 (0.32)	85 (0.23)	1.39	1.05-1.84	0.91-2.12
Venous thromboembolic disease	101 (0.28)	78 (0.21)	1.33	0.99-1.79	0.86-2.08
Deep vein thrombosis	77 (0.21)	54 (0.15)	1.47	1.04-2.08	0.87-2.47
Pulmonary embolism	48 (0.13)	37 (0.10)	1.34	0.87-2.06	0.70-2.55
Total cardiovascular disease	811 (2.25)	746 (2.01)	1.12	1.01-1.24	0.97-1.30
Cancer					
Invasive breast	94 (0.26)	124 (0.33)	0.77	0.59-1.01	0.57-1.06
Colorectal	61 (0.17)	58 (0.16)	1.08	0.75-1.55	0.63-1.86
Total	372 (1.03)	408 (1.10)	0.93	0.81-1.07	0.75-1.15
Fractures					
Hip	38 (0.11)	64 (0.17)	0.61	0.41-0.91	0.33-1.11
Vertebral	39 (0.11)	64 (0.17)	0.62	0.42-0.93	0.34-1.13
Total	503 (1.39)	724 (1.95)	0.70	0.63-0.79	0.59-0.83
Death					
Due to other causes‡	193 (0.53)	185 (0.50)	1.08	0.88-1.32	0.79-1.46
Total	291 (0.81)	289 (0.78)	1.04	0.88-1.22	0.81-1.32
Global index§	692 (1.92)	705 (1.90)	1.01	0.91-1.12	0.89-1.14

Abbreviations: CEE, conjugated equine estrogen; CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; NA, not applicable.

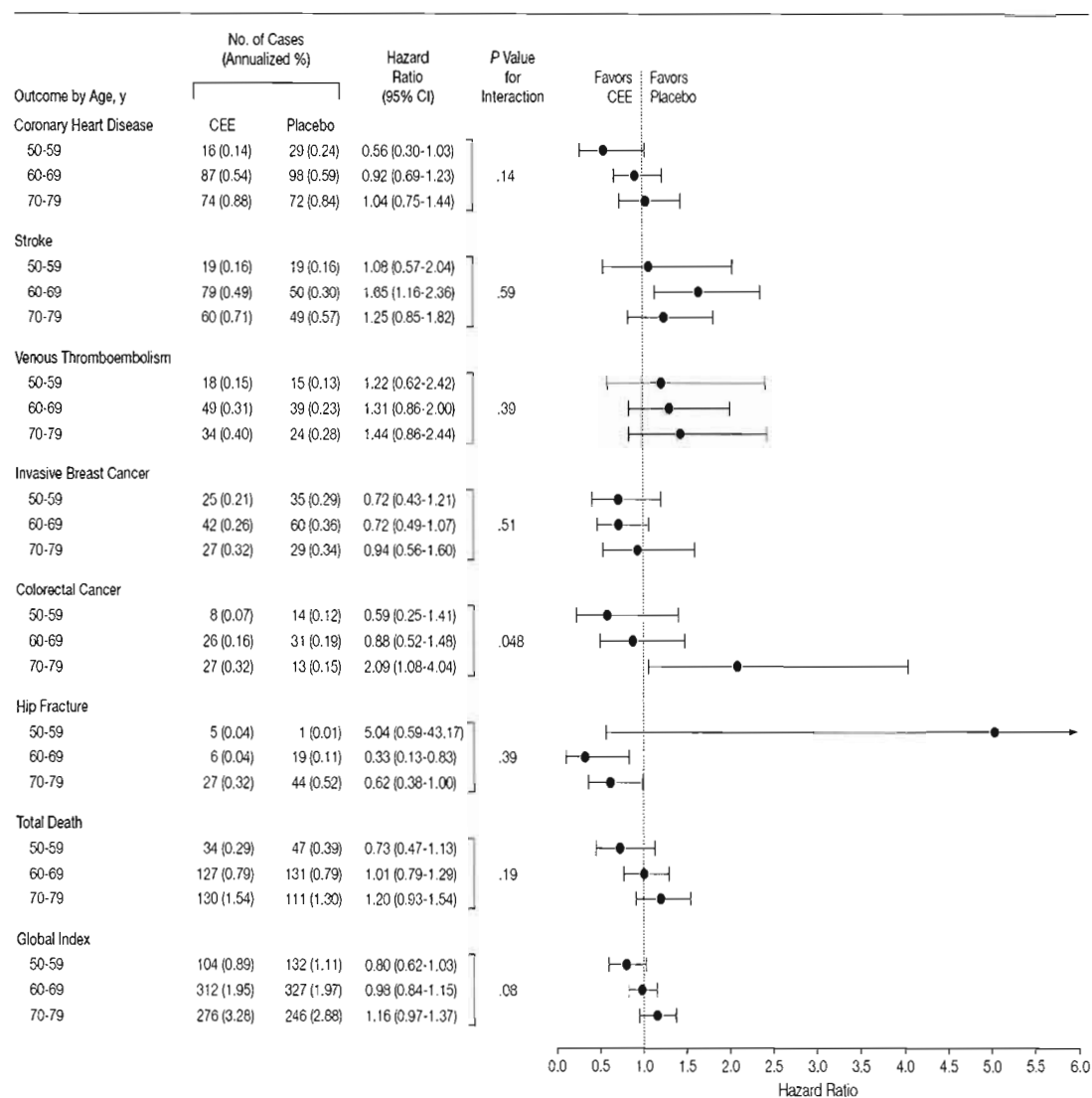
*From Cox proportional hazards model stratified by age, prior disease, and randomization status in the dietary modification trial.

†CHD includes acute MI requiring hospitalization, silent MI determined from serial electrocardiograms, and coronary death. There were 14 silent MIs. Total cardiovascular disease is limited to events requiring or during hospitalization except venous thromboembolic disease reported after January 1, 2000.

‡All deaths except those from breast or colorectal cancer, definite/probable CHD, pulmonary embolism, or cerebrovascular disease.

§The global index represents the first event for each participant from among the following: CHD, stroke, pulmonary embolism, breast cancer, colorectal cancer, hip fracture, or death due to other causes.

Tableau A5 : Effets cliniques par assignation aléatoire et par âge des participantes.
(Tiré de WHI, 2004)



CEE indicates conjugated equine estrogen; CI, confidence interval. Data are plotted as hazard ratios with error bars showing 95% CIs.

APPENDICE B

RÉSULTATS DES AUTRES ÉTUDES PROVENANT DE LA REVUE DE LITTÉRATURE

Relative risk stratified by age at entry, and adjusted for region, age at birth of first child, parity, time since menopause, deprivation index, BMI, and family history of breast cancer. *Cases in current users. †Estimated years of use in cases at time of diagnosis (see methods).

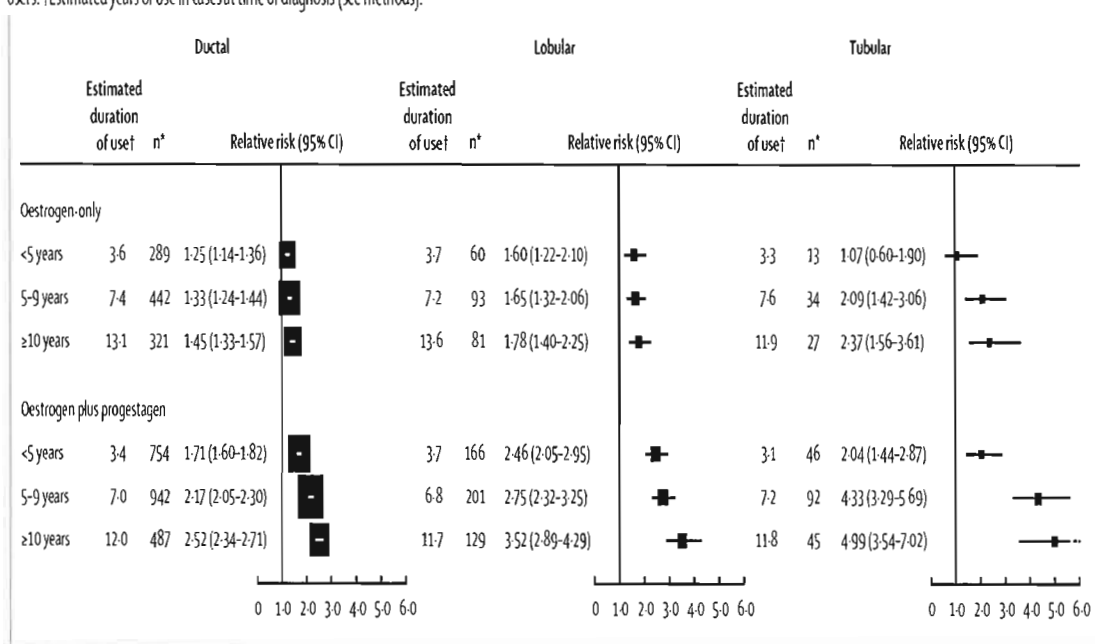


Figure B1 : Risques relatifs de divers types de cancers du sein pour différents types de traitements par rapport aux femmes sans traitement. (Tiré de Reeves *et al.*, 2006)

Tableau B1 : Effets cliniques par assignation aléatoire. (Tiré de Vickers *et al.*, 2007)

Outcomes	All (n=5692)	Combined therapy v placebo		Combined therapy v oestrogen therapy	
		Combined therapy (n=2196)	Placebo (n=2189)	Combined therapy (n=815)	Oestrogen therapy (n=826)
Cardiovascular disease					
Unstable angina	6	3	0	3	1
Non-fatal myocardial infarct	6	4	0	1	2
Fatal myocardial infarct	0	0	0	0	0
Sudden coronary death	1	0	0	0	1
Any of the above	11	7	0	4	2
Rate (95% CI)†	17.0 (9.4 to 30.6)	26.9 (12.8 to 56.4)	0	47.8 (18.0 to 127.5)	23.6 (5.9 to 94.4)
Hazard ratio (95% CI); P value	NA; 0.016		2.03 (0.37 to 11.09); 0.40		
Cerebrovascular disease					
Non-fatal	36	13	19	4	4
Fatal	1	1	0	0	0
Fatal or non-fatal	37	14	19	4	4
Rate (95% CI)†	57.2 (41.4 to 78.9)	53.8 (31.9 to 90.9)	73.4 (46.8 to 115.0)	47.9 (18.0 to 127.6)	47.1 (17.7 to 125.6)
Hazard ratio (95% CI); P value	0.73 (0.37 to 1.46); 0.38		1.01 (0.25 to 4.04); 0.99		
Venous thromboembolism					
Deep vein thrombosis	18	13	1	5	3
Pulmonary embolism	14	10	2	2	1
Fatal thromboembolism	3	2	0	0	1
Any of the above	30	22	3	7	3
Rate (95% CI)†	46.4 (32.4 to 66.3)	85.1 (56.0 to 129.2)	11.5 (3.7 to 35.7)	84.3 (40.2 to 176.9)	35.3 (11.4 to 109.5)
Hazard ratio (95% CI); P value	7.36 (2.20 to 24.60); <0.001		2.39 (0.62 to 9.24); 0.19		
Osteoporotic fractures					
Hip	5	2	3	1	0
Other	108	38	55	11	8
Any	113	40	58	12	8
Rate (95% CI)†	176.1 (146.5 to 211.8)	155.3 (114.0 to 211.8)	226.2 (174.9 to 292.6)	144.5 (82.1 to 254.4)	94.4 (47.2 to 188.8)
Hazard ratio (95% CI); P value	0.69 (0.46 to 1.03); 0.07		1.52 (0.62 to 3.72); 0.35		
Cancer					
Breast	16	5	7	3	2
Colorectal	6	2	2	1	2
Other	37	15	16	4	3
Any	59	22	25	8	7
Rate (95% CI)†	91.3 (70.7 to 117.8)	84.8 (55.8 to 128.7)	96.5 (65.2 to 142.8)	96.0 (48.0 to 192.0)	82.8 (39.5 to 173.6)
Hazard ratio (95% CI); P value	0.88 (0.49 to 1.56); 0.65		1.16 (0.42 to 3.20); 0.78		
Death					
Breast cancer	0	0	0	0	0
Colorectal cancer	1	1	0	1	0
Other cancer	5	2	3	0	0
Cardiovascular	1	0	0	0	1
Cerebrovascular	1	1	0	0	0
Venous thromboembolism	3	2	0	0	1
Other causes	4	2	2	0	0
All death	15	8	5	1	2
Rate (95% CI)†	23.1 (13.9 to 38.3)	30.7 (15.3 to 61.3)	19.2 (8.0 to 46.1)	11.9 (1.7 to 84.7)	23.5 (5.9 to 94.0)
Hazard ratio (95% CI); P value	1.60 (0.52 to 4.89); 0.40		0.51 (0.05 to 5.58); 0.57		
Any event	242	99	104	35	23
Rate (95% CI)†	382.7 (337.4 to 434.0)	390.9 (321.0 to 476.1)	410.9 (339.0 to 497.9)	429.9 (308.6 to 598.7)	274.6 (182.5 to 413.2)
Hazard ratio (95% CI); P value	0.95 (0.72 to 1.25); 0.72		1.56 (0.92 to 2.64); 0.09		
*Some events appear in both comparisons †Rate is per 10000 women-years.					

Tableau B2 : Risques relatifs ajustés pour l'âge et intervalle de confiance de 95% pour divers types de cancers en fonction de l'exposition cumulative à l'hormonothérapie, 1998-2005. (Tiré de Corrao *et al.*, 2008)

Cancer site (ICD-9)	Number of events	Categories of months with drug available				Trend test (P value) ^a
		1-6 (reference)	7-12	13-24	≥25	
All malignant neoplasms (140-208)	3687	1.00	0.94 (0.86-1.02)	0.98 (0.88-1.08)	1.07 (0.96-1.19)	0.5350
Oral cavity and pharynx (140-149)	47	1.00	1.16 (0.58-2.35)	1.33 (0.55-3.22)	0.95 (0.33-2.72)	0.8039
Stomach (151)	116	1.00	0.85 (0.54-1.36)	0.73 (0.39-1.37)	0.73 (0.37-1.45)	0.2235
Colorectum (153-154)	383	1.00	0.87 (0.67-1.12)	0.81 (0.59-1.11)	0.78 (0.68-0.92)	0.0441
Liver (155.0)	62	1.00	0.90 (0.49, 1.66)	0.63 (0.24, 1.60)	1.01 (0.38, 2.68)	0.5652
Pancreas (157)	91	1.00	0.94 (0.57-1.57)	0.73 (0.37-1.46)	0.57 (0.26-1.25)	0.1313
Skin melanoma (172)	66	1.00	0.67 (0.34-1.32)	0.99 (0.51-1.96)	0.54 (0.21-1.34)	0.2598
Other malignant neoplasm of skin (173)	352	1.00	0.67 (0.50-0.90)	1.09 (0.80-1.49)	0.93 (0.65, 1.34)	0.6889
Breast (174)	1296	1.00	1.03 (0.89-1.19)	1.19 (1.01-1.40)	1.34 (1.13-1.58)	0.0004
Lung (162)	124	1.00	1.02 (0.64-1.61)	0.72 (0.39-1.34)	1.10 (0.67-1.83)	0.5594
Uterine cervix (180)	23	1.00	1.61 (0.61-4.26)	0.95 (0.25-3.64)	1.42 (0.33-6.01)	0.6871
Endometrium (182)	186	1.00	0.65 (0.44-0.96)	0.78 (0.49-1.23)	0.62 (0.36-1.09)	0.0357
Ovary (183)	107	1.00	0.87 (0.51-1.48)	1.52 (0.90-2.55)	1.07 (0.57-2.01)	0.4165
Bladder (188)	82	1.00	0.84 (0.49-1.44)	0.71 (0.33-1.53)	0.75 (0.32-1.77)	0.3092
Kidney (189)	89	1.00	1.28 (0.77-2.13)	1.02 (0.50-2.06)	1.63 (0.84-3.19)	0.2206
Brain (191)	58	1.00	0.81 (0.41-1.62)	0.96 (0.43-2.12)	1.25 (0.54-2.90)	0.7851
Thyroid (193)	71	1.00	1.03 (0.56-1.91)	1.04 (0.53-2.06)	0.88 (0.42-1.84)	0.8308
Non-Hodgkin's lymphoma (202)	98	1.00	1.21 (0.76-1.96)	0.70 (0.34-1.46)	1.37 (0.72-2.64)	0.6718
Multiple myeloma (203)	44	1.00	0.48 (0.18-1.27)	1.04 (0.44-2.49)	1.15 (0.48-2.77)	0.8431

^aTesting the null hypothesis that the hazard ratios do not vary linearly along the categories of months with drug available.

ICD, International Classification of Diseases.

APPENDICE C

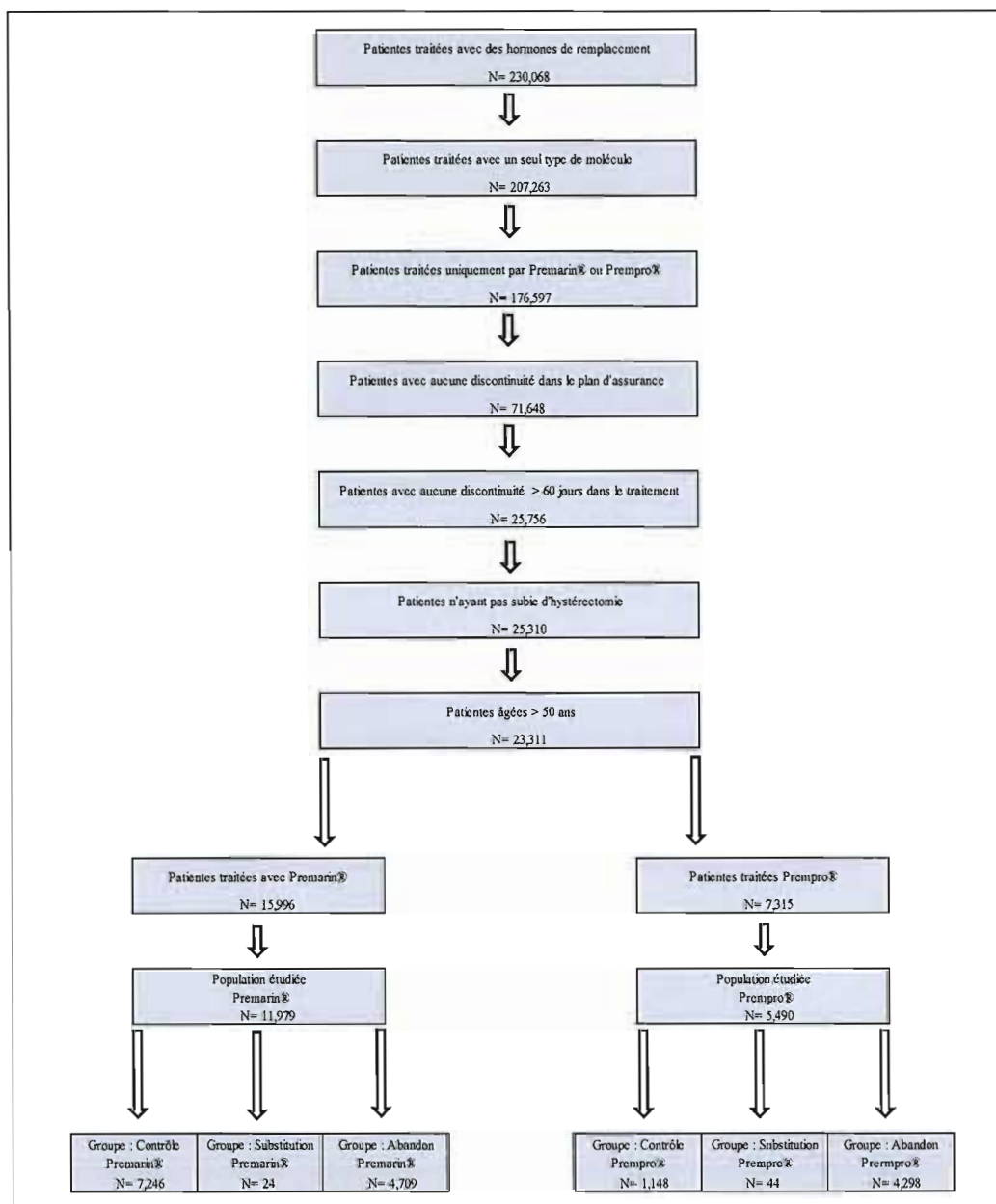
TABLEAUX RELATIFS AUX CRITÈRES DE SÉLECTION

Tableau C1 : Liste des médicaments utilisées pour identifier les hormones de remplacement. (Tiré de FDA, 2009)

1. ALORA®
2. ANGELIQ®
3. CLIMARA®
4. CLIMARA PRO®
5. COMBIPATCH®
6. DELESTROGENS®
7. ENJUVIA®
8. ESCLIM
9. ESTRADERM®
10. ESTRADIOL
11. ESTRADIOL TDS
12. ESTRADIOL TRANSDERMAL PATCH
13. ESTRADIOL VALERATE
14. ESTRASORB®
15. FEMHRT®
16. FEMRING®
17. ORTHO-PREFEST
18. PREFEST®
- 19. PREMARIN®**
20. PREMPHASE®
- 21. PREMPRO®**
22. VIVELLE®
23. VIVELLE-DOT®

Tableau C2 : Liste de codes utilisés pour identifier les procédures d'hystérectomies.
(Tiré de « American Medical Association », 2006)

51925	Closure of vesicouterine fistula; with hysterectomy
58150	Total abdominal hysterectomy (corpus and cervix), with or without removal of tube(s), with or without removal of ovary(s)
58152	Total abdominal hysterectomy (corpus and cervix), with or without removal of tube(s), with or without removal of ovary(s) ; with colpo-urethrocystopexy
58180	Supracervical abdominal hysterectomy (subtotal hysterectomy), with or without removal of tube(s), with or without removal of ovary(s)
58200	Total abdominal hysterectomy including partial vaginectomy, with para-aortic and pelvic lymph node sampling, with or without removal of tube(s), with or without removal of ovary(s)
58210	Radical abdominal hysterectomy, with bilateral total pelvic lymphadenectomy and para-aortic lymph node sampling (biopsy), with or without removal of tube(s) or with or without removal of ovary(s)
58260	Vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less
58262	Vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less with removal of tube(s) and/or ovary(s)
58263	Vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less with removal of tube(s) and/or ovary(s) with repair of enterocele
58267	Vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less with colpo-urethrocystopexy with or without endoscopic control
58270	Vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less with repair of enterocele
58275	Vaginal hysterectomy with total or partial vaginectomy
58280	Vaginal hysterectomy with total or partial vaginectomy with repair of enterocele
58285	Vaginal hysterectomy, radical (schauta type operation)
58290	Vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams
58291	Vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams with removal of tube(s) and/or ovary(s)
58292	Vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams with removal of tube(s) and/or ovary(s) with repair of enterocele
58293	Vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams with colpo-urethrocystopexy with or without endoscopic control
58294	Vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams with repair of enterocele
58550	Laparoscopy surgical, with vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less
58552	Laparoscopy surgical, with vaginal hysterectomy, for uterus 250 grams or less; with removal of tube(s) and/or ovary(s)
58553	Laparoscopy surgical, with vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams
58554	Laparoscopy surgical, with vaginal hysterectomy, for uterus greater than 250 grams ; with removal of tube(s) and/or ovary(s)
58565	Hysterectomy, surgical, with bilateral falopian tube cannulation to induce occlusion by placement of permanent implants
58951	Resection of ovarian, tubal or primary peritoneal malignancy with bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy with total abdominal hysterectomy pelvic and limited para-aortic lymphadenectomy
58956	Bilateral salpingo-oophorectomy with total omentectomy, total abdominal hysterectomy for malignancy
59135	Surgical treatment of ectopic pregnancy, interstitial, uterine pregnancy requiring total hysterectomy
59525	Subtotal or total hysterectomy after cesarean delivery

Tableau C3 : Impact des critères de sélection sur la taille de l'échantillon

APPENDICE D

RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉS

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

$$P(\text{AVC}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D1.a Incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Premarin®

AVC	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un événement, N (%)			
Période : Autre	92 (1.27)	67 (1.42)	0.4751
Période : Avant	93 (1.28)	75 (1.59)	0.1605
Période : Après	130 (1.79)	143 (3.04)	<.0001 **

Table D2.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0128	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0031	0.1973
β_2 - Après	0.0051	0.0165 **
β_3 - Abandon*après	0.0093	0.0059 **
β_4 - Autre	-0.0001	0.9483
β_5 - Abandon*autre	-0.0016	0.6454

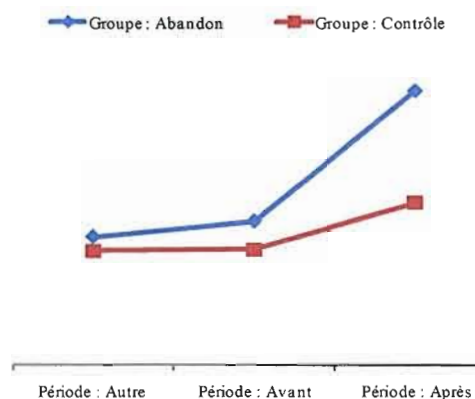


Figure D1.a Variation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D1.b Incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Prempro®

AVC	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un événement			
Période : Autre	8 (0.70)	34 (0.79)	0.7458
Période : Avant	7 (0.61)	39 (0.91)	0.3276
Période : Après	13 (1.13)	75 (1.74)	0.1436

Table D2.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0061	0.0452 **
β_1 - Abandon	0.0030	0.3852
β_2 - Après	0.0052	0.2249
β_3 - Abandon*après	0.0031	0.5159
β_4 - Autre	0.0009	0.8397
β_5 - Abandon*autre	-0.0020	0.6747

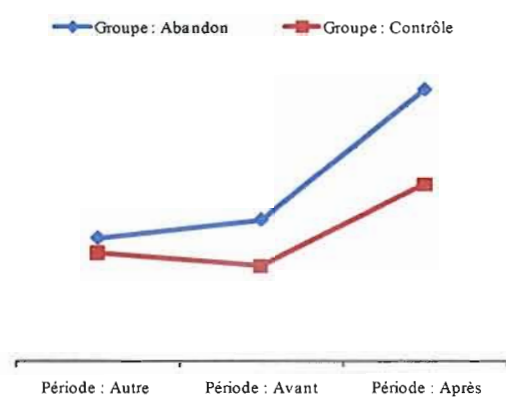


Figure D1.b Variation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

ALZHEIMER

$$P(\text{Alzheimer}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D3.a Incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Premarin®

Alzheimer	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	17 (0.23)	16 (0.34)	0.2842
Période : Avant	37 (0.51)	26 (0.55)	0.7594
Période : Après	55 (0.76)	64 (1.36)	0.0012 **

Table D4.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de l'Alzheimer

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0051	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0004	0.7737
β_2 - Après	0.0025	0.0525
β_3 - Abandon*après	0.0056	0.0062 **
β_4 - Autre	-0.0028	0.0312 **
β_5 - Abandon*autre	0.0006	0.7552

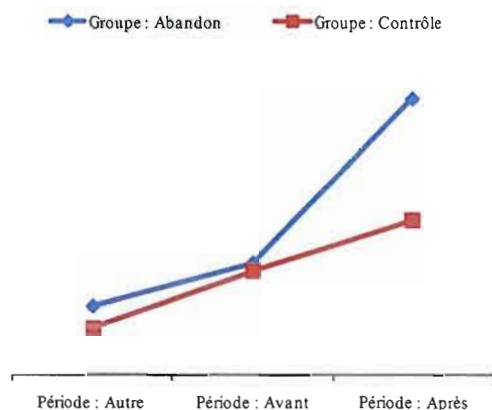


Figure D2.a Variation de l'incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table D3.b Incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Prempro®

Alzheimer	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	1 (0.09)	9 (0.21)	0.3899
Période : Avant	5 (0.44)	12 (0.28)	0.3989
Période : Après	7 (0.61)	28 (0.65)	0.8752

Table D4.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de l'Alzheimer

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0044	0.0164 **
β_1 - Abandon	-0.0016	0.4439
β_2 - Après	0.0017	0.4971
β_3 - Abandon*après	0.0020	0.4928
β_4 - Autre	-0.0035	0.1744
β_5 - Abandon*autre	0.0028	0.3346

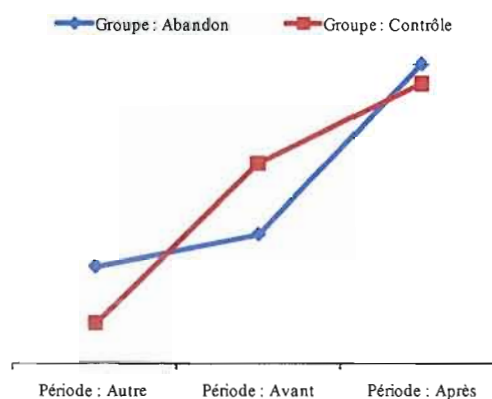


Figure D2.b Variation de l'incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Prempro®

ANXIÉTÉ

$$P(\text{Anxiété}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D5.a Incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Premarin®

Anxiété	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	198 (2.73)	120 (2.55)	0.5408
Période : Avant	194 (2.68)	118 (2.51)	0.5655
Période : Après	188 (2.59)	114 (2.42)	0.5544

Table D6.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de l'anxiété

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0268	<.0001 **
β1 - Abandon	-0.0017	0.5647
β2 - Après	-0.0008	0.7541
β3 - Abandon*après	0.0000	0.9959
β4 - Autre	0.0006	0.8346
β5 - Abandon*autre	-0.0001	0.9759

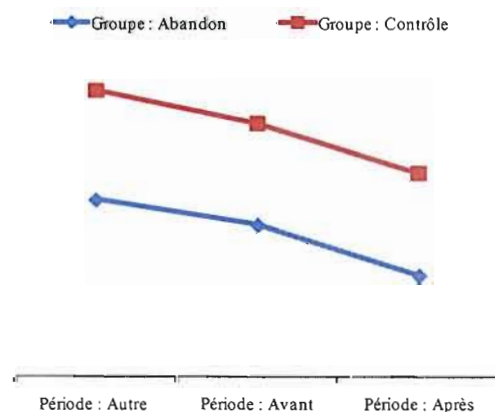


Figure D3.a Variation de l'incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D5.b Incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Prempro®

Anxiété	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	21 (1.83)	78 (1.81)	0.9740
Période : Avant	28 (2.44)	88 (2.05)	0.4143
Période : Après	25 (2.18)	88 (2.05)	0.7833

Table D6.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de l'anxiété

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0244	<.0001 **
β1 - Abandon	-0.0039	0.4008
β2 - Après	-0.0026	0.6554
β3 - Abandon*après	0.0026	0.6917
β4 - Autre	-0.0061	0.2977
β5 - Abandon*autre	0.0038	0.5672

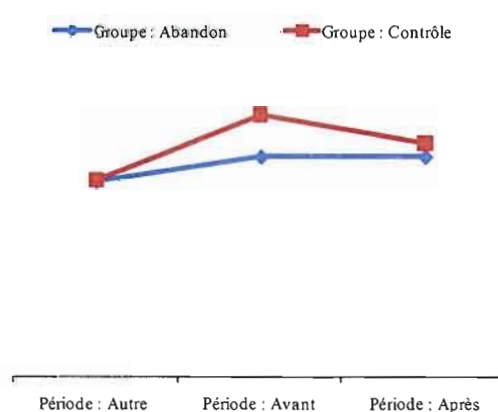


Figure D3.b Variation de l'incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

CANCER DU CÔLON

$$P(\text{Cancer du côlon}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D7.a Incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer du côlon	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	35 (0.48)	24 (0.51)	0.8391
Période : Avant	38 (0.52)	20 (0.42)	0.4433
Période : Après	37 (0.51)	41 (0.87)	0.0169 **

Table D8.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer du côlon

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0052	<.0001 **
β_1 - Abandon	-0.0010	0.4688
β_2 - Après	-0.0001	0.9101
β_3 - Abandon*après	0.0046	0.0182 **
β_4 - Autre	-0.0004	0.7347
β_5 - Abandon*autre	0.0013	0.5163

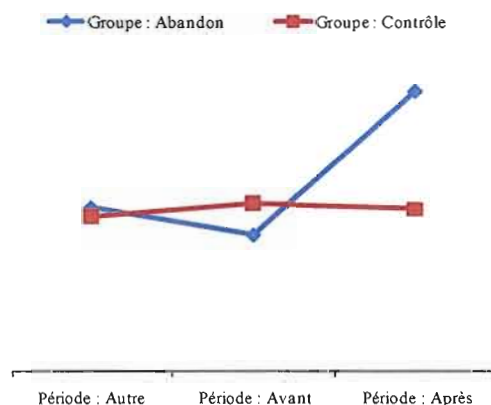


Figure D4.a Variation de l'incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D7.b Incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer du côlon	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	2 (0.17)	16 (0.37)	0.2990
Période : Avant	4 (0.35)	19 (0.44)	0.6639
Période : Après	3 (0.26)	32 (0.74)	0.0687

Table D8.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer du côlon

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0035	0.0827
β_1 - Abandon	0.0009	0.6787
β_2 - Après	-0.0009	0.7590
β_3 - Abandon*après	0.0039	0.2230
β_4 - Autre	-0.0017	0.5395
β_5 - Abandon*autre	0.0010	0.7439

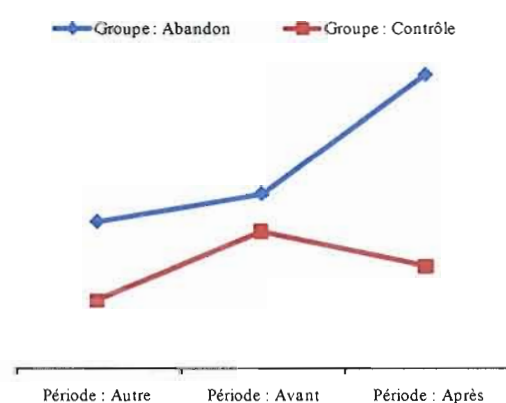


Figure D4.b Variation de l'incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

CANCER DE L'ENDOMÈTRE

$$P(\text{Cancer de l'endomètre}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D9.a Incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer de l'endomètre	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	10 (0.14)	7 (0.15)	0.8800
Période : Avant	7 (0.10)	6 (0.13)	0.6175
Période : Après	10 (0.14)	6 (0.13)	0.8770

Table D10.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer de l'endomètre

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0010	0.0216 **
β1 - Abandon	0.0003	0.6456
β2 - Après	0.0004	0.4863
β3 - Abandon*après	-0.0004	0.6621
β4 - Autre	0.0004	0.4863
β5 - Abandon*autre	-0.0002	0.8315

PREMPRO®

Table D9.b Incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer de l'endomètre	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	0 (0.00)	2 (0.05)	<.0001
Période : Avant	0 (0.00)	2 (0.05)	<.0001
Période : Après	0 (0.00)	5 (0.12)	<.0001

Table D10.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer de l'endomètre

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0000	1.0000
β1 - Abandon	0.0005	0.5506
β2 - Après	0.0000	1.0000
β3 - Abandon*après	0.0007	0.5267
β4 - Autre	0.0000	1.0000
β5 - Abandon*autre	0.0000	1.0000

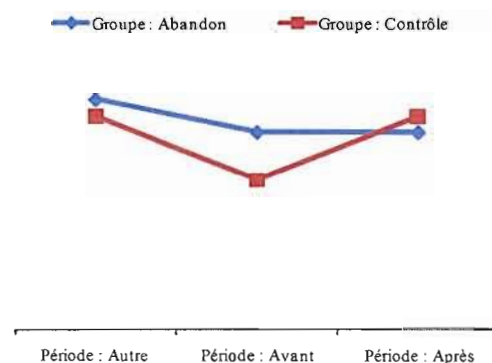


Figure D5.a Variation de l'incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Premarin®

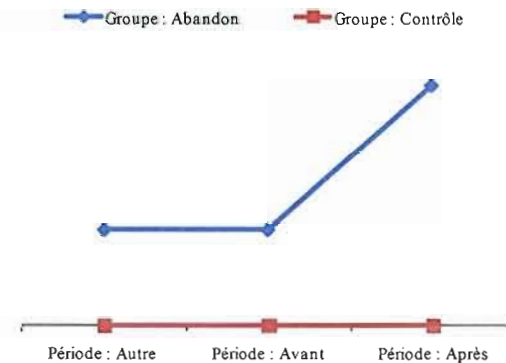


Figure D5.b Variation de l'incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

CANCER DES OVAIRES

$$P(\text{Cancer des ovaires}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D11.a Incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer des ovaires	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	17 (0.23)	6 (0.13)	0.1912
Période : Avant	16 (0.22)	3 (0.06)	0.0351 **
Période : Après	20 (0.28)	13 (0.28)	0.9996

Table D12.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer des ovaires

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0022	<.0001 **
β1 - Abandon	-0.0016	0.0662
β2 - Après	0.0006	0.4670
β3 - Abandon*après	0.0016	0.1937
β4 - Autre	0.0001	0.8557
β5 - Abandon*autre	0.0005	0.6798

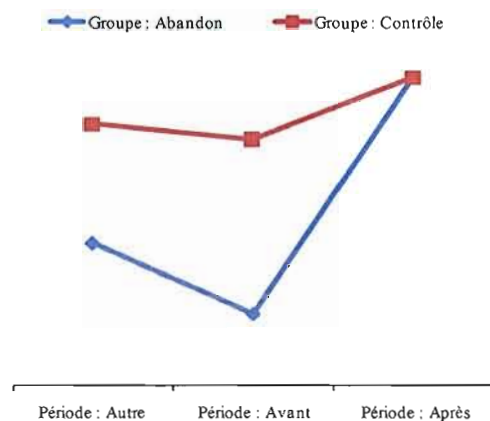


Figure D6.a Variation de l'incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table D11.b Incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer des ovaires	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	0 (0.00)	1 (0.02)	<.0001
Période : Avant	1 (0.09)	1 (0.02)	0.3159
Période : Après	2 (0.17)	5 (0.12)	0.6268

Table D12.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer des ovaires

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0009	0.2327
β1 - Abandon	-0.0006	0.4372
β2 - Après	0.0009	0.3988
β3 - Abandon*après	0.0001	0.9591
β4 - Autre	-0.0009	0.3988
β5 - Abandon*autre	0.0009	0.4535

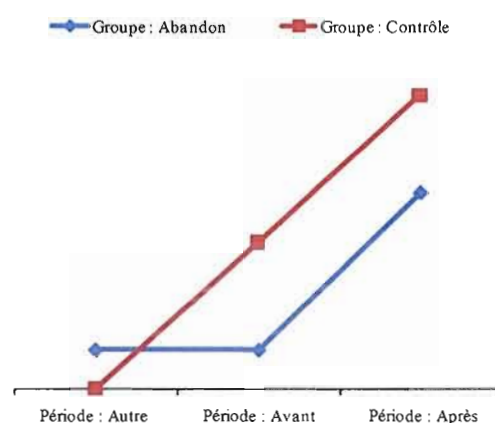


Figure D6.b Variation de l'incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Prempro®

CANCER DU SEIN

$$P(\text{Cancer du sein}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D13.a Incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer du sein	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	29 (0.40)	22 (0.47)	0.5830
Période : Avant	24 (0.33)	24 (0.51)	0.1317
Période : Après	43 (0.59)	111 (2.36)	<.0001 **

Table D14.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer du sein

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0033	0.0007 **
β1 - Abandon	0.0018	0.2533
β2 - Après	0.0026	0.0586
β3 - Abandon*après	0.0159	<.0001 **
β4 - Autre	0.0007	0.6187
β5 - Abandon*autre	-0.0011	0.6138

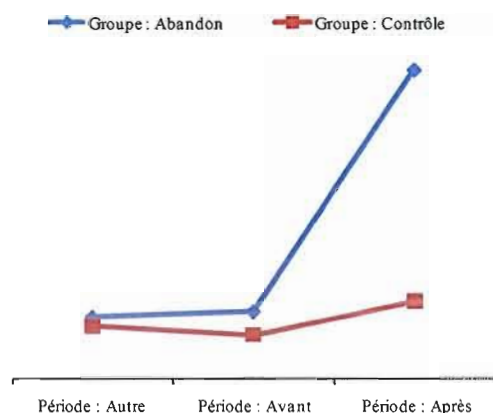


Figure D7.a Variation de l'incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D13.b Incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer du sein	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	6 (0.52)	8 (0.19)	0.0455
Période : Avant	6 (0.52)	9 (0.21)	0.0720
Période : Après	3 (0.26)	75 (1.74)	0.0002

Table D14.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer du sein

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0052	0.0277 **
β1 - Abandon	-0.0031	0.2410
β2 - Après	-0.0026	0.4362
β3 - Abandon*après	0.0180	<.0001 **
β4 - Autre	0.0000	1.0000
β5 - Abandon*autre	-0.0002	0.9509

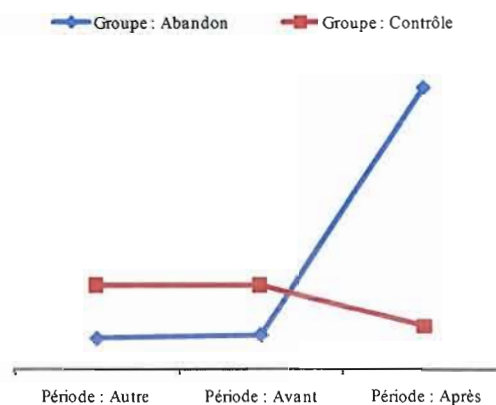


Figure D7.b Variation de l'incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

DÉPRESSION

$$P(\text{Dépression}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

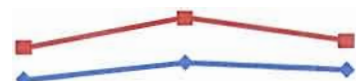
Table D15.a Incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Premarin®

Dépression	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	393 (5.42)	223 (4.74)	0.0964
Période : Avant	439 (6.06)	240 (5.10)	0.0264 **
Période : Après	404 (5.58)	233 (4.95)	0.1355

Table D16.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de la dépression

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0606	<.0001 **
β_1 - Abandon	-0.0096	0.0228 **
β_2 - Après	-0.0048	0.1978
β_3 - Abandon*après	0.0033	0.5758
β_4 - Autre	-0.0063	0.0905
β_5 - Abandon*autre	0.0027	0.6468

—◆— Groupe : Abandon —■— Groupe : Contrôle



Période : Autre Période : Avant Période : Après

Figure D8.a Variation de l'incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D15.b Incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Prempro®

Dépression	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	42 (3.66)	168 (3.91)	0.6956
Période : Avant	55 (4.79)	212 (4.93)	0.8435
Période : Après	62 (5.40)	189 (4.40)	0.1498

Table D16.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de la dépression

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0479	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0014	0.8363
β_2 - Après	0.0061	0.4789
β_3 - Abandon*après	-0.0114	0.2376
β_4 - Autre	-0.0113	0.1885
β_5 - Abandon*autre	0.0011	0.9107

—◆— Groupe : Abandon —■— Groupe : Contrôle



Période : Autre Période : Avant Période : Après

Figure D8.b Variation de l'incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

DIABÈTE DE TYPE 2

$$P(\text{Diabète de type 2}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D17.a Incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Premarin®

Diabète de type 2	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	552 (7.62)	429 (9.11)	0.0037 **
Période : Avant	709 (9.78)	555 (11.79)	0.0005 **
Période : Après	823 (11.36)	694 (14.74)	<.0001 **

Table D18.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du diabète de type 2

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0978	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0200	0.0005 **
β_2 - Après	0.0157	0.0019 **
β_3 - Abandon*après	0.0138	0.0884
β_4 - Autre	-0.0217	<.0001 **
β_5 - Abandon*autre	-0.0051	0.5293

—◆— Groupe: Abandon —■— Groupe: Contrôle

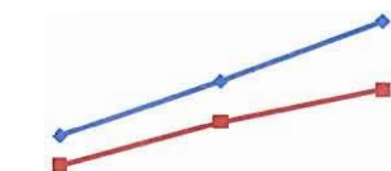


Figure D9.a Variation de l'incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D17.b Incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Prempro®

Diabète de type 2	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	70 (6.10)	323 (7.52)	0.0992
Période : Avant	86 (7.49)	401 (9.33)	0.0524
Période : Après	107 (9.32)	484 (11.26)	0.0604

Table D18.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du diabète de type 2

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0749	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0184	0.0528
β_2 - Après	0.0183	0.1252
β_3 - Abandon*après	0.0010	0.9395
β_4 - Autre	-0.0139	0.2427
β_5 - Abandon*autre	-0.0042	0.7539

—◆— Groupe: Abandon —■— Groupe: Contrôle

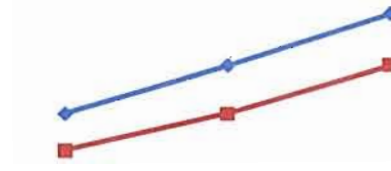


Figure D9.b Variation de l'incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

ÉVÈNEMENTS CORONARIENS

$$P(\text{Événements coronariens}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D19.a Incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Premarin®

Événements coronariens	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un événement, N (%)			
Période : Autre	483 (6.67)	342 (7.26)	0.2083
Période : Avant	504 (6.96)	408 (8.66)	0.0006 **
Période : Après	551 (7.60)	467 (9.92)	<.0001 **

Table D20.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence des événements coronariens

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0696	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0171	0.0006 **
β_2 - Après	0.0065	0.1423
β_3 - Abandon*après	0.0060	0.3910
β_4 - Autre	-0.0029	0.5121
β_5 - Abandon*autre	-0.0111	0.1145

—●— Groupe : Abandon —■— Groupe : Contrôle

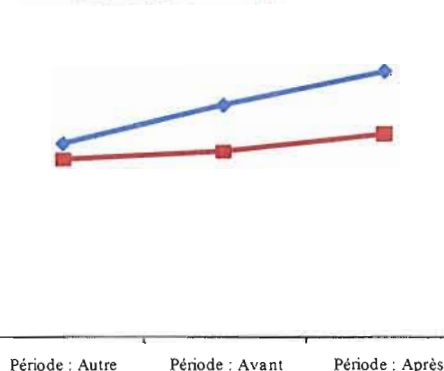


Figure D10.a Variation de l'incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D19.b Incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Prempro®

Événements coronariens	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un événement			
Période : Autre	47 (4.09)	168 (3.91)	0.7746
Période : Avant	43 (3.75)	206 (4.79)	0.1313
Période : Après	61 (5.31)	240 (5.58)	0.7217

Table D20.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence des événements coronariens

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0375	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0105	0.1355
β_2 - Après	0.0157	0.0753
β_3 - Abandon*après	-0.0078	0.4337
β_4 - Autre	0.0035	0.6926
β_5 - Abandon*autre	-0.0123	0.2142

—●— Groupe : Abandon —■— Groupe : Contrôle

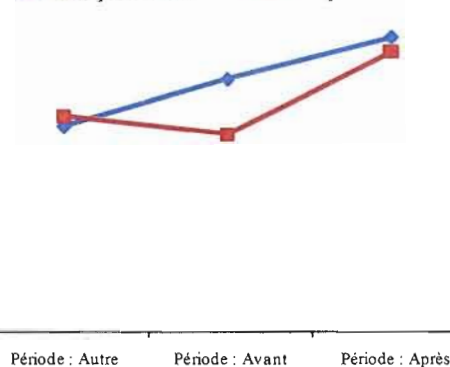


Figure D10.b Variation de l'incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

FRACTURES AUX HANCHES ET FRACTURES VERTÉBRALES

$$P(\text{Fractures}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D21.a Incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Premarin®

Fractures	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un événement, N (%)			
Période : Autre	41 (0.57)	28 (0.59)	0.8392
Période : Avant	47 (0.65)	29 (0.62)	0.8255
Période : Après	53 (0.73)	60 (1.27)	0.0027 **

Table D22.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0065	<.0001 **
β1 - Abandon	-0.0003	0.8357
β2 - Après	0.0008	0.5552
β3 - Abandon*après	0.0058	0.0101 **
β4 - Autre	-0.0008	0.5552
β5 - Abandon*autre	0.0006	0.7831

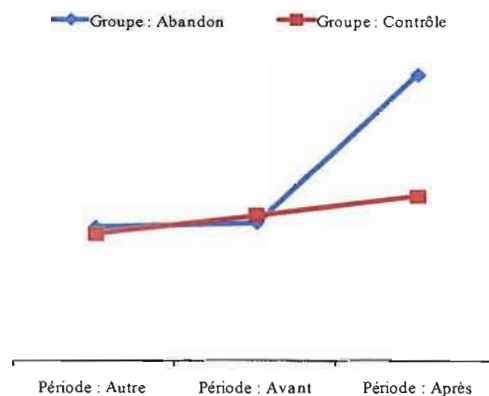


Figure D11.a Variation de l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D21.b Incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Prempro®

Fractures	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un événement			
Période : Autre	3 (0.26)	4 (0.09)	0.1575
Période : Avant	5 (0.44)	10 (0.23)	0.2440
Période : Après	8 (0.70)	37 (0.86)	0.5855

Table D22.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0044	0.0208 **
β1 - Abandon	-0.0020	0.3388
β2 - Après	0.0026	0.3268
β3 - Abandon*après	0.0037	0.2213
β4 - Autre	-0.0017	0.5133
β5 - Abandon*autre	0.0003	0.9081

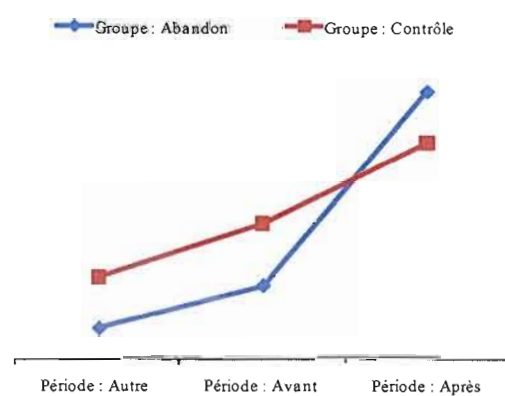


Figure D11.b Variation de l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

OSTÉOPOROSE

$$P(\text{Ostéoporose}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D23.a Incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Premarin®

Ostéoporose	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	531 (7.33)	414 (8.79)	0.0038 **
Période : Avant	510 (7.04)	371 (7.88)	0.0858
Période : Après	519 (7.16)	496 (10.53)	<.0001 **

Table D24.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de l'ostéoporose

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0704	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0084	0.0962
β_2 - Après	0.0012	0.7817
β_3 - Abandon*après	0.0253	0.0004 **
β_4 - Autre	0.0029	0.5180
β_5 - Abandon*autre	0.0062	0.3829

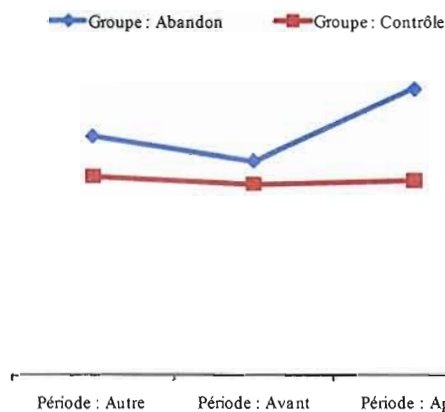


Figure D12.a Variation de l'incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D23.b Incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Prempro®

Ostéoporose	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	101 (8.80)	353 (8.21)	0.5243
Période : Avant	75 (6.53)	355 (8.26)	0.0540
Période : Après	79 (6.88)	477 (11.10)	<.0001

Table D24.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de l'ostéoporose

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0653	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0173	0.0665
β_2 - Après	0.0035	0.7681
β_3 - Abandon*après	0.0249	0.0613
β_4 - Autre	0.0226	0.0554
β_5 - Abandon*autre	-0.0231	0.0824

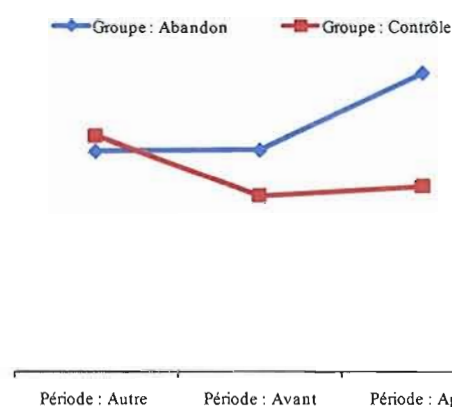


Figure D12.b Variation de l'incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

$$P(\text{Thromboembolie}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table D25.a Incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Premarin®

Thromboembolie veineuse	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	66 (0.91)	41 (0.87)	0.8197
Période : Avant	65 (0.90)	36 (0.76)	0.4391
Période : Après	66 (0.91)	64 (1.36)	0.0209 **

Table D26.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de la thromboembolie veineuse

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0090	<.0001 **
β_1 - Abandon	-0.0013	0.4636
β_2 - Après	0.0001	0.9315
β_3 - Abandon*après	0.0058	0.0232 **
β_4 - Autre	0.0001	0.9315
β_5 - Abandon*autre	0.0009	0.7179

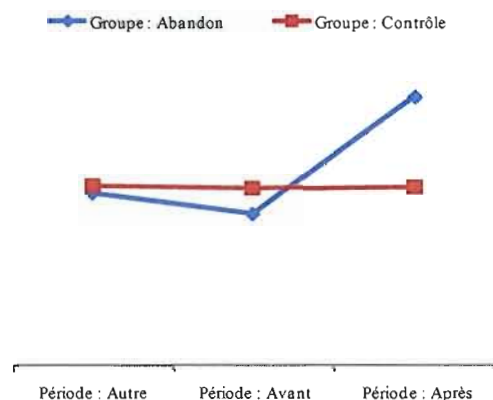


Figure D13.a Variation de l'incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table D25.b Incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Prempro®

Thromboembolie veineuse	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	10 (0.87)	24 (0.56)	0.2321
Période : Avant	4 (0.35)	30 (0.70)	0.1816
Période : Après	7 (0.61)	36 (0.84)	0.4384

Table D26.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de la thromboembolie veineuse

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0035	0.1507
β_1 - Abandon	0.0035	0.2003
β_2 - Après	0.0026	0.4460
β_3 - Abandon*après	-0.0012	0.7525
β_4 - Autre	0.0052	0.1275
β_5 - Abandon*autre	-0.0066	0.0862

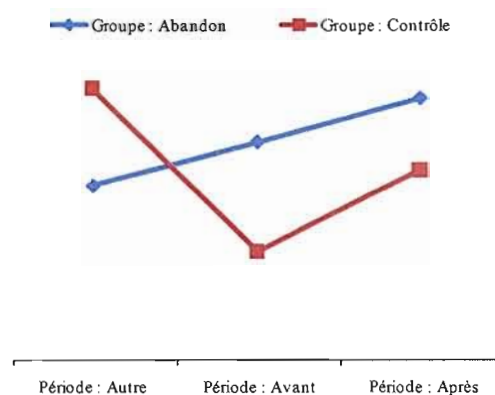


Figure D13.b Variation de l'incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

APPENDICE E

RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉS AVEC EFFET RÉGION

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL - EFFET RÉGION

$$P(\text{AVC}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E1.a Incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Premarin®

AVC	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	
Nombre de personnes avec au moins un événement, N (%)			
Période : Autre	92 (1.27)	67 (1.42)	0.4751
Période : Avant	93 (1.28)	75 (1.59)	0.1605
Période : Après	130 (1.79)	143 (3.04)	<.0001 **

Table E2.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0252	0.0007 **
β_1 - Abandon	0.0033	0.1680
β_2 - Après	0.0051	0.0164 **
β_3 - Abandon*après	0.0093	0.0059 **
β_4 - Autre	-0.0001	0.9483
β_5 - Abandon*autre	-0.0016	0.6453
Région 1	-0.0083	0.3429
Région 2	-0.0121	0.1232
Région 3	-0.0110	0.1372
Région 4	-0.0184	0.0174 **
Région 5	-0.0080	0.2875
Région 6	-0.0200	0.0088 **
Région 7	-0.0138	0.0677
Région 8	-0.0151	0.0615
Région 9	-0.0117	0.1366

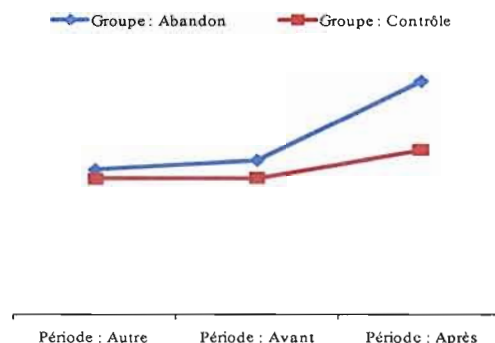


Figure E1.a Variation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table E1.b Incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Prempro®

AVC	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un événement			
Période : Autre	8 (0.70)	34 (0.79)	0.7458
Période : Avant	7 (0.61)	39 (0.91)	0.3276
Période : Après	13 (1.13)	75 (1.74)	0.1436

Table E2.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	-0.0046	0.6781
β_1 - Abandon	0.0031	0.3681
β_2 - Après	0.0052	0.2248
β_3 - Abandon*après	0.0031	0.5158
β_4 - Autre	0.0009	0.8397
β_5 - Abandon*autre	-0.0020	0.6746
Région 1	0.0053	0.6490
Région 2	0.0125	0.2563
Région 3	0.0132	0.2203
Région 4	0.0077	0.4838
Région 5	0.0114	0.2949
Région 6	0.0050	0.6501
Région 7	0.0116	0.2891
Région 8	0.0147	0.2012
Région 9	0.0104	0.3551

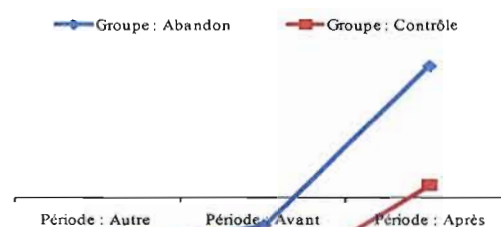


Figure E1.b Variation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

ALZHEIMER - EFFET RÉGION

$$P(\text{Alzheimer}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E3.a Incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Premarin®

Alzheimer	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	17 (0.23)	16 (0.34)	0.2842
Période : Avant	37 (0.51)	26 (0.55)	0.7594
Période : Après	55 (0.76)	64 (1.36)	0.0012 **

Table E4.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de l'Alzheimer

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0251	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0005	0.7444
β_2 - Après	0.0025	0.0524
β_3 - Abandon*après	0.0056	0.0062 **
β_4 - Autre	-0.0028	0.0312 **
β_5 - Abandon*autre	0.0006	0.7551
Région 1	-0.0251	<.0001 **
Région 2	-0.0153	0.0013 **
Région 3	-0.0207	<.0001 **
Région 4	-0.0221	<.0001 **
Région 5	-0.0183	<.0001 **
Région 6	-0.0210	<.0001 **
Région 7	-0.0214	<.0001 **
Région 8	-0.0197	<.0001 **
Région 9	-0.0205	<.0001 **

— Groupe : Abandon — Groupe : Contrôle



Figure E2.a Variation de l'incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E3.b Incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Prempro®

Alzheimer	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	1 (0.09)	9 (0.21)	0.3899
Période : Avant	5 (0.44)	12 (0.28)	0.3989
Période : Après	7 (0.61)	28 (0.65)	0.8752

Table E4.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de l'Alzheimer

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0114	0.0839
β_1 - Abandon	-0.0017	0.4101
β_2 - Après	0.0017	0.4968
β_3 - Abandon*après	0.0020	0.4925
β_4 - Autre	-0.0035	0.1741
β_5 - Abandon*autre	0.0028	0.3343
Région 1	-0.0088	0.2003
Région 2	-0.0018	0.7851
Région 3	-0.0070	0.2765
Région 4	-0.0091	0.1647
Région 5	-0.0045	0.4844
Région 6	-0.0103	0.1143
Région 7	-0.0097	0.1350
Région 8	-0.0075	0.2723
Région 9	-0.0025	0.7125

— Groupe : Abandon — Groupe : Contrôle



Figure E2.b Variation de l'incidence de l'Alzheimer chez les patientes traitées avec Prempro®

ANXIÉTÉ - EFFET RÉGION

$$P(\text{Anxiété}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E5.a Incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Premarin®

Anxiété	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	198 (2.73)	120 (2.55)	0.5408
Période : Avant	194 (2.68)	118 (2.51)	0.5655
Période : Après	188 (2.59)	114 (2.42)	0.5544

Table E6.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de l'anxiété

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0272	0.0033 **
β1 - Abandon	-0.0022	0.4634
β2 - Après	-0.0008	0.7540
β3 - Abandon*après	0.0000	0.9959
β4 - Autre	0.0006	0.8345
β5 - Abandon*autre	-0.0001	0.9759
Région 1	0.0192	0.0761
Région 2	0.0022	0.8211
Région 3	-0.0017	0.8530
Région 4	0.0023	0.8111
Région 5	-0.0057	0.5419
Région 6	0.0018	0.8492
Région 7	0.0024	0.7972
Région 8	0.0039	0.6954
Région 9	-0.0010	0.9201

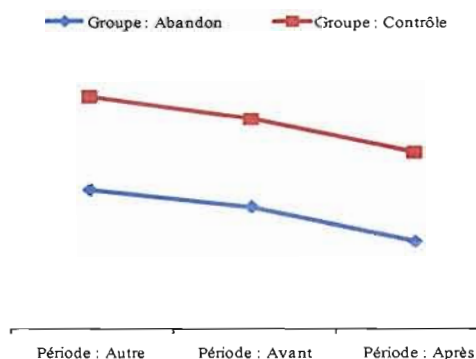


Figure E3.a Variation de l'incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table E5.b Incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Prempro®

Anxiété	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	21 (1.83)	78 (1.81)	0.9740
Période : Avant	28 (2.44)	88 (2.05)	0.4143
Période : Après	25 (2.18)	88 (2.05)	0.7833

Table E6.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de l'anxiété

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0155	0.3037
β1 - Abandon	-0.0046	0.3243
β2 - Après	-0.0026	0.6551
β3 - Abandon*après	0.0026	0.6915
β4 - Autre	-0.0061	0.2974
β5 - Abandon*autre	0.0038	0.5670
Région 1	0.0179	0.2552
Région 2	0.0157	0.2944
Région 3	0.0134	0.3615
Région 4	0.0150	0.3151
Région 5	0.0026	0.8603
Région 6	0.0049	0.7407
Région 7	0.0065	0.6637
Région 8	-0.0092	0.5574
Région 9	0.0107	0.4856

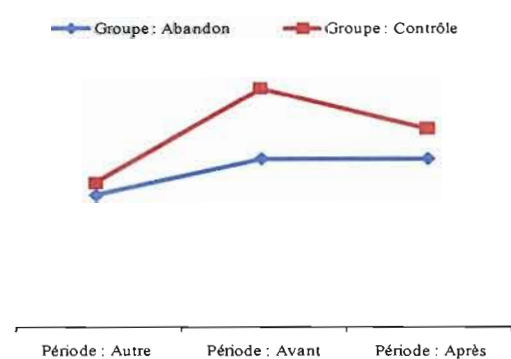


Figure E3.b Variation de l'incidence de l'anxiété chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

CANCER DU CÔLON - EFFET RÉGION

$$P(\text{Cancer du côlon}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E7.a Incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer du côlon	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	35 (0.48)	24 (0.51)	0.8391
Période : Avant	38 (0.52)	20 (0.42)	0.4433
Période : Après	37 (0.51)	41 (0.87)	0.0169 **

Table E8.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer du côlon

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0030	0.4791
β_1 - Abandon	-0.0010	0.4829
β_2 - Après	-0.0001	0.9100
β_3 - Abandon*après	0.0046	0.0182 **
β_4 - Autre	-0.0004	0.7346
β_5 - Abandon*autre	0.0013	0.5162
Région 1	0.0021	0.6783
Région 2	0.0002	0.9657
Région 3	0.0032	0.4457
Région 4	0.0012	0.7943
Région 5	0.0005	0.9152
Région 6	0.0010	0.8121
Région 7	0.0029	0.5039
Région 8	0.0003	0.9504
Région 9	0.0077	0.0877

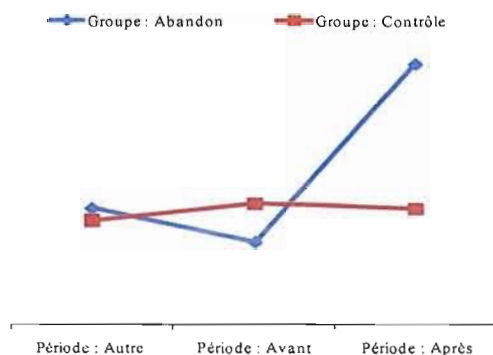


Figure E4.a Variation de l'incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E7.b Incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer du côlon	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	2 (0.17)	16 (0.37)	0.2990
Période : Avant	4 (0.35)	19 (0.44)	0.6639
Période : Après	3 (0.26)	32 (0.74)	0.0687

Table E8.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer du côlon

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	-0.0010	0.8864
β_1 - Abandon	0.0009	0.6796
β_2 - Après	-0.0009	0.7590
β_3 - Abandon*après	0.0039	0.2229
β_4 - Autre	-0.0017	0.5395
β_5 - Abandon*autre	0.0010	0.7439
Région 1	0.0111	0.1482
Région 2	0.0062	0.3949
Région 3	0.0036	0.6135
Région 4	0.0038	0.5985
Région 5	0.0053	0.4657
Région 6	0.0017	0.8113
Région 7	0.0055	0.4427
Région 8	0.0082	0.2812
Région 9	0.0046	0.5390

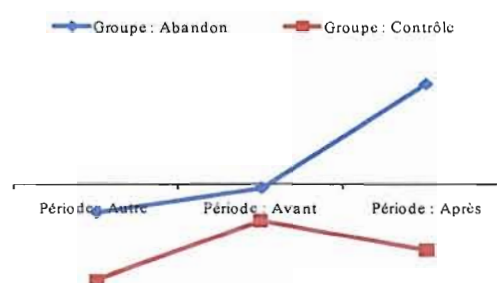


Figure E4.b Variation de l'incidence du cancer du côlon chez les patientes traitées avec Prempro®

CANCER DE L'ENDOMÈTRE - EFFET RÉGION

$$P(\text{Cancer de l'endomètre}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E9.a Incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer de l'endomètre	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	10 (0.14)	7 (0.15)	0.8800
Période : Avant	7 (0.10)	6 (0.13)	0.6175
Période : Après	10 (0.14)	6 (0.13)	0.8770

Table E10.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer de l'endomètre

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	-0.0003	0.8908
β1 - Abandon	0.0002	0.7344
β2 - Après	0.0004	0.4861
β3 - Abandon*après	-0.0004	0.6620
β4 - Autre	0.0004	0.4861
β5 - Abandon*autre	-0.0002	0.8314
Région 1	0.0068	0.0051 **
Région 2	0.0035	0.1132
Région 3	0.0012	0.5719
Région 4	0.0004	0.8642
Région 5	0.0017	0.4242
Région 6	0.0003	0.8994
Région 7	0.0004	0.8560
Région 8	0.0035	0.1195
Région 9	0.0005	0.8208

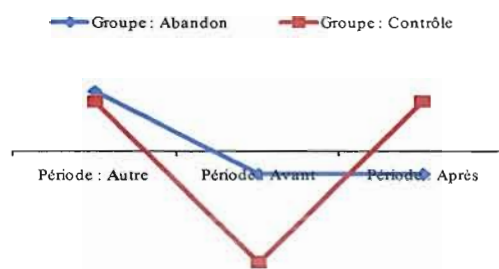


Figure E5.a Variation de l'incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E9.b Incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer de l'endomètre	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	0 (0.00)	2 (0.05)	<.0001
Période : Avant	0 (0.00)	2 (0.05)	<.0001
Période : Après	0 (0.00)	5 (0.12)	<.0001

Table E10.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer de l'endomètre

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	-0.0005	0.8277
β1 - Abandon	0.0005	0.5161
β2 - Après	0.0000	1.0000
β3 - Abandon*après	0.0007	0.5266
β4 - Autre	0.0000	1.0000
β5 - Abandon*autre	0.0000	1.0000
Région 1	-0.0001	0.9741
Région 2	-0.0001	0.9799
Région 3	0.0000	0.9864
Région 4	0.0005	0.8315
Région 5	0.0013	0.5977
Région 6	0.0004	0.8645
Région 7	0.0010	0.6865
Région 8	0.0000	0.9977
Région 9	0.0023	0.3660

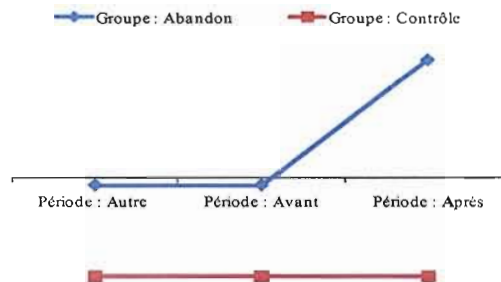


Figure E5.b Variation de l'incidence du cancer de l'endomètre chez les patientes traitées avec Prempro®

CANCER DES OVAIRES - EFFET RÉGION

$$P(\text{Cancer des ovaires}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E11.a Incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer des ovaires	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	17 (0.23)	6 (0.13)	0.1912
Période : Avant	16 (0.22)	3 (0.06)	0.0351 **
Période : Après	20 (0.28)	13 (0.28)	0.9996

Table E12.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer des ovaires

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0198	<.0001 **
β1 - Abandon	-0.0017	0.0501
β2 - Après	0.0006	0.4666
β3 - Abandon*après	0.0016	0.1933
β4 - Autre	0.0001	0.8556
β5 - Abandon*autre	0.0005	0.6795
Région 1	-0.0154	<.0001 **
Région 2	-0.0136	<.0001 **
Région 3	-0.0185	<.0001 **
Région 4	-0.0170	<.0001 **
Région 5	-0.0170	<.0001 **
Région 6	-0.0180	<.0001 **
Région 7	-0.0189	<.0001 **
Région 8	-0.0197	<.0001 **
Région 9	-0.0167	<.0001 **

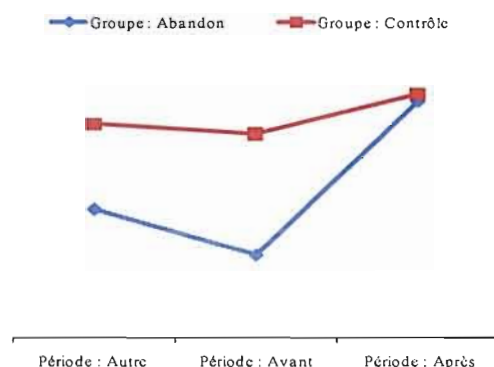


Figure E6.a Variation de l'incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E11.b Incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer des ovaires	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	0 (0.00)	1 (0.02)	<.0001
Période : Avant	1 (0.09)	1 (0.02)	0.3159
Période : Après	2 (0.17)	5 (0.12)	0.6268

Table E12.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer des ovaires

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0002	0.9282
β1 - Abandon	-0.0006	0.4415
β2 - Après	0.0009	0.3987
β3 - Abandon*après	0.0001	0.9591
β4 - Autre	-0.0009	0.3987
β5 - Abandon*autre	0.0009	0.4534
Région 1	0.0019	0.4875
Région 2	0.0000	0.9917
Région 3	0.0005	0.8594
Région 4	0.0000	0.9965
Région 5	0.0013	0.6090
Région 6	0.0000	0.9939
Région 7	0.0010	0.6990
Région 8	0.0000	0.9990
Région 9	0.0024	0.3775

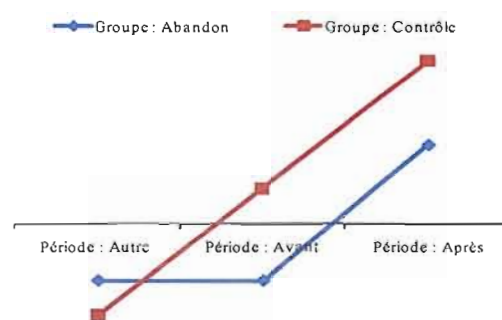


Figure E6.b Variation de l'incidence du cancer des ovaires chez les patientes traitées avec Prempro®

CANCER DU SEIN - EFFET RÉGION

$$P(\text{Cancer du sein}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E13.a Incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Premarin®

Cancer du sein	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	29 (0.40)	22 (0.47)	0.5830
Période : Avant	24 (0.33)	24 (0.51)	0.1317
Période : Après	43 (0.59)	111 (2.36)	<.0001 **

Table E14.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du cancer du sein

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	-0.0008	0.8745
β_1 - Abandon	0.0019	0.2293
β_2 - Après	0.0026	0.0586
β_3 - Abandon*après	0.0159	<.0001 **
β_4 - Autre	0.0007	0.6186
β_5 - Abandon*autre	-0.0011	0.6138
Région 1	-0.0027	0.6309
Région 2	0.0081	0.1158
Région 3	0.0043	0.3709
Région 4	0.0026	0.6058
Région 5	0.0038	0.4336
Région 6	0.0022	0.6646
Région 7	0.0041	0.4060
Région 8	0.0076	0.1491
Région 9	0.0051	0.3219

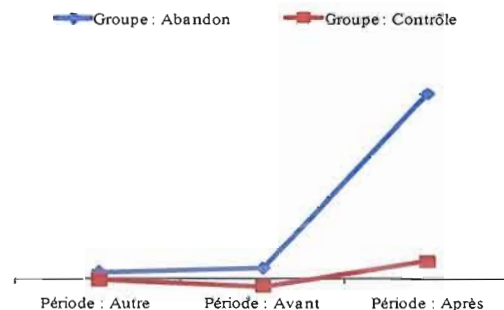


Figure E7.a Variation de l'incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E13.b Incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Prempro®

Cancer du sein	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	6 (0.52)	8 (0.19)	0.0455
Période : Avant	6 (0.52)	9 (0.21)	0.0720
Période : Après	3 (0.26)	75 (1.74)	0.0002

Table E14.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du cancer du sein

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	-0.0012	0.8867
β_1 - Abandon	-0.0031	0.2494
β_2 - Après	-0.0026	0.4362
β_3 - Abandon*après	0.0180	<.0001 **
β_4 - Autre	0.0000	1.0000
β_5 - Abandon*autre	-0.0002	0.9509
Région 1	0.0054	0.5539
Région 2	0.0062	0.4732
Région 3	0.0058	0.4920
Région 4	0.0066	0.4411
Région 5	0.0101	0.2343
Région 6	0.0045	0.5952
Région 7	0.0071	0.4083
Région 8	0.0017	0.8532
Région 9	0.0081	0.3568

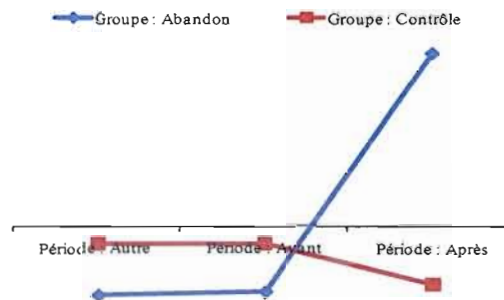


Figure E7.b Variation de l'incidence du cancer du sein chez les patientes traitées avec Prempro®

DÉPRESSION - EFFET RÉGION

$$P(\text{Dépression}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E15.a Incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Premarin®

Dépression	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	393 (5.42)	223 (4.74)	0.0964
Période : Avant	439 (6.06)	240 (5.10)	0.0264 **
Période : Après	404 (5.58)	233 (4.95)	0.1355

Table E16.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de la dépression

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0631	<0.001 **
β_1 - Abandon	-0.0109	0.0098 **
β_2 - Après	-0.0048	0.1974
β_3 - Abandon*après	0.0033	0.5754
β_4 - Autre	-0.0063	0.0902
β_5 - Abandon*autre	0.0027	0.6465
Région 1	0.0207	0.1784
Région 2	0.0047	0.7345
Région 3	-0.0051	0.6960
Région 4	0.0231	0.0891
Région 5	-0.0124	0.3472
Région 6	0.0057	0.6721
Région 7	-0.0089	0.5040
Région 8	-0.0069	0.6292
Région 9	0.0069	0.6174

— Groupe : Abandon — Groupe : Contrôle



Figure E8.a Variation de l'incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E15.b Incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Prempro®

Dépression	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	42 (3.66)	168 (3.91)	0.6956
Période : Avant	55 (4.79)	212 (4.93)	0.8435
Période : Après	62 (5.40)	189 (4.40)	0.1498

Table E16.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de la dépression

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0790	0.0004 **
β_1 - Abandon	0.0008	0.9089
β_2 - Après	0.0061	0.4788
β_3 - Abandon*après	-0.0114	0.2374
β_4 - Autre	-0.0113	0.1884
β_5 - Abandon*autre	0.0011	0.9107
Région 1	-0.0257	0.2677
Région 2	-0.0207	0.3481
Région 3	-0.0350	0.1051
Région 4	-0.0317	0.1485
Région 5	-0.0331	0.1295
Région 6	-0.0262	0.2304
Région 7	-0.0358	0.1020
Région 8	-0.0411	0.0730
Région 9	-0.0136	0.5451

— Groupe : Abandon — Groupe : Contrôle



Figure E8.b Variation de l'incidence de la dépression chez les patientes traitées avec Prempro®

DIABÈTE DE TYPE 2 - EFFET RÉGION

$$P(\text{Diabète de type 2}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Abandon} + \beta_2 \cdot \text{Après} + \beta_3 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Après} + \beta_4 \cdot \text{Autre} + \beta_5 \cdot \text{Abandon} \cdot \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E17.a Incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Premarin®

Diabète de type 2	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	552 (7.62)	429 (9.11)	0.0037 **
Période : Avant	709 (9.78)	555 (11.79)	0.0005 **
Période : Après	823 (11.36)	694 (14.74)	<.0001 **

Table E18.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence du diabète de type 2

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0896	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0213	0.0002 **
β_2 - Après	0.0157	0.0019 **
β_3 - Abandon*après	0.0138	0.0882
β_4 - Autre	-0.0217	<.0001 **
β_5 - Abandon*autre	-0.0051	0.5290
Région 1	-0.0026	0.8995
Région 2	-0.0135	0.4722
Région 3	0.0108	0.5414
Région 4	0.0030	0.8724
Région 5	0.0294	0.0999
Région 6	-0.0059	0.7433
Région 7	0.0083	0.6430
Région 8	-0.0113	0.5585
Région 9	-0.0098	0.6011

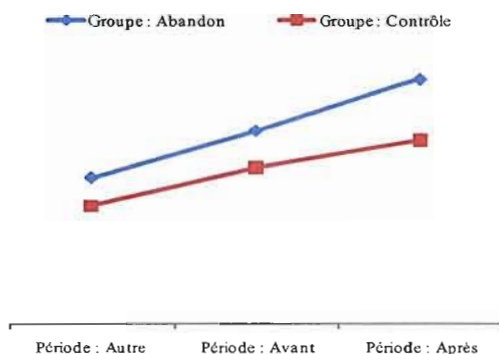


Figure E9.a Variation de l'incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table E17.b Incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Prempro®

Diabète de type 2	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	70 (6.10)	323 (7.52)	0.0992
Période : Avant	86 (7.49)	401 (9.33)	0.0524
Période : Après	107 (9.32)	484 (11.26)	0.0604

Table E18.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence du diabète de type 2

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.1248	<.0001 **
β_1 - Abandon	0.0192	0.0427 **
β_2 - Après	0.0183	0.1249
β_3 - Abandon*après	0.0010	0.9395
β_4 - Autre	-0.0139	0.2423
β_5 - Abandon*autre	-0.0042	0.7537
Région 1	-0.0775	0.0158 **
Région 2	-0.0671	0.0277 **
Région 3	-0.0410	0.1705
Région 4	-0.0574	0.0589
Région 5	-0.0321	0.2879
Région 6	-0.0586	0.0526
Région 7	-0.0494	0.1030
Région 8	-0.0697	0.0283 **
Région 9	-0.0641	0.0400 **

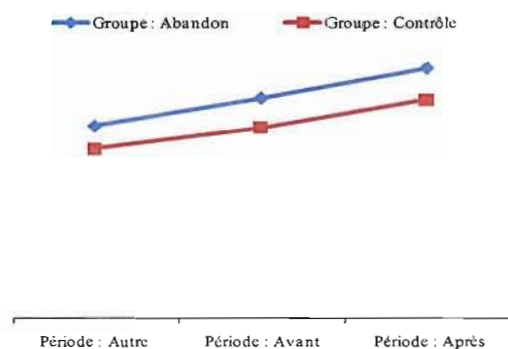


Figure E9.b Variation de l'incidence du diabète de type 2 chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

ÉVÈNEMENTS CORONARIENS - EFFET RÉGION

$$P(\text{Événements coronariens}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région} + \epsilon$$

PREMARIN®

Table E19.a Incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Premarin®

Événements coronariens	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	
Nombre de personnes avec au moins un événement, N (%)			
Période : Autre	483 (6.67)	342 (7.26)	0.2083
Période : Avant	504 (6.96)	408 (8.66)	0.0006 **
Période : Après	551 (7.60)	467 (9.92)	<.0001 **

Table E20.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence des événements coronariens

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.1029	<.0001 **
β1 - Abandon	0.0180	0.0003 **
β2 - Après	0.0065	0.1420
β3 - Abandon*après	0.0060	0.3906
β4 - Autre	-0.0029	0.5118
β5 - Abandon*autre	-0.0111	0.1142
Région 1	-0.0434	0.0165 **
Région 2	-0.0388	0.0173 **
Région 3	-0.0289	0.0607
Région 4	-0.0366	0.0223 **
Région 5	-0.0237	0.1281
Région 6	-0.0583	0.0002 **
Région 7	-0.0291	0.0628
Région 8	-0.0577	0.0006 **
Région 9	-0.0347	0.0332 **

—◆— Groupe : Abandon —■— Groupe : Contrôle

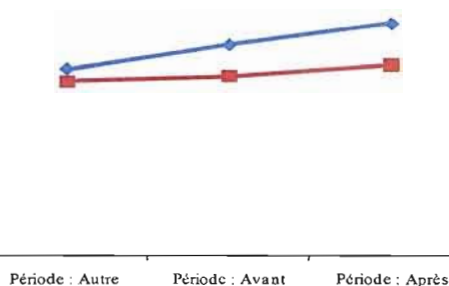


Figure E10.a Variation de l'incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table E19.b Incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Prempro®

Événements coronariens	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un événement			
Période : Autre	47 (4.09)	168 (3.91)	0.7746
Période : Avant	43 (3.75)	206 (4.79)	0.1313
Période : Après	61 (5.31)	240 (5.58)	0.7217

Table E20.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence des événements coronariens

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0449	0.0476 **
β1 - Abandon	0.0100	0.1521
β2 - Après	0.0157	0.0750
β3 - Abandon*après	-0.0078	0.4332
β4 - Autre	0.0035	0.6923
β5 - Abandon*autre	-0.0123	0.2137
Région 1	-0.0087	0.7140
Région 2	-0.0009	0.9665
Région 3	0.0040	0.8567
Région 4	-0.0177	0.4314
Région 5	-0.0029	0.8974
Région 6	-0.0267	0.2322
Région 7	-0.0133	0.5515
Région 8	-0.0180	0.4442
Région 9	0.0051	0.8240

—◆— Groupe : Abandon —■— Groupe : Contrôle

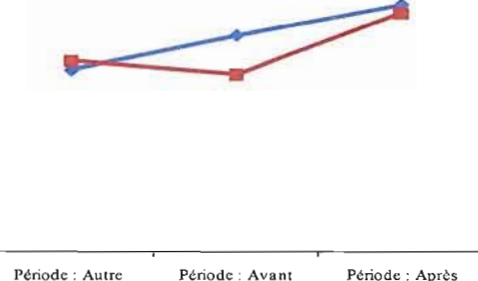


Figure E10.b Variation de l'incidence des événements coronariens chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

FRACTURES AUX HANCHES ET FRACTURES VERTÉBRALES - EFFET RÉGION

$$P(\text{Fractures}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E21.a Incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Premarin®

Fractures	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	41 (0.57)	28 (0.59)	0.8392
Période : Avant	47 (0.65)	29 (0.62)	0.8255
Période : Après	53 (0.73)	60 (1.27)	0.0027 **

Table E22.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0156	0.0015 **
β1 - Abandon	-0.0003	0.8341
β2 - Après	0.0008	0.5552
β3 - Abandon*après	0.0058	0.0101 **
β4 - Autre	-0.0008	0.5552
β5 - Abandon*autre	0.0006	0.7831
Région 1	-0.0043	0.4586
Région 2	-0.0084	0.1043
Région 3	-0.0096	0.0494 **
Région 4	-0.0116	0.0234 **
Région 5	-0.0065	0.1901
Région 6	-0.0088	0.0798
Région 7	-0.0109	0.0285 **
Région 8	-0.0127	0.0166 **
Région 9	-0.0083	0.1094

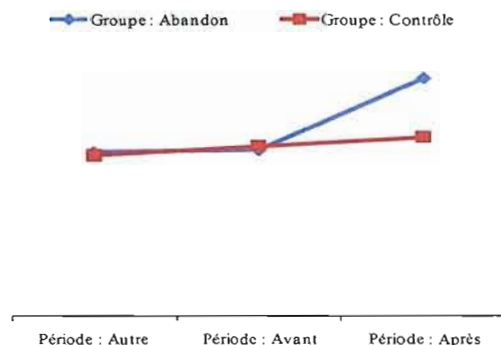


Figure E11.a Variation de l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E21.b Incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Prempro®

Fractures	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	3 (0.26)	4 (0.09)	0.1575
Période : Avant	5 (0.44)	10 (0.23)	0.2440
Période : Après	8 (0.70)	37 (0.86)	0.5855

Table E22.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.0002	0.9785
β1 - Abandon	-0.0020	0.3513
β2 - Après	0.0026	0.3267
β3 - Abandon*après	0.0037	0.2213
β4 - Autre	-0.0017	0.5132
β5 - Abandon*autre	0.0003	0.9081
Région 1	0.0039	0.5907
Région 2	0.0033	0.6331
Région 3	0.0053	0.4260
Région 4	0.0050	0.4579
Région 5	0.0062	0.3569
Région 6	0.0010	0.8848
Région 7	0.0041	0.5497
Région 8	0.0016	0.8196
Région 9	0.0024	0.7303

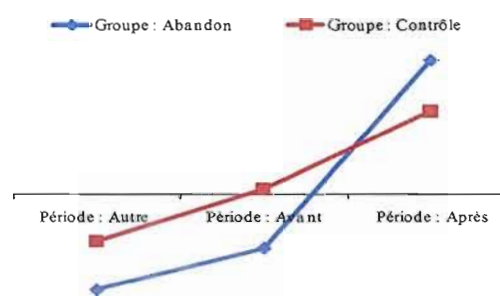


Figure E11.b Variation de l'incidence des fractures aux hanches et fractures vertébrales chez les patientes traitées avec Prempro®

OSTÉOPOROSE - EFFET RÉGION

$$P(\text{Ostéoporose}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E23.a Incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Premarin®

Ostéoporose	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	531 (7.33)	414 (8.79)	0.0038 **
Période : Avant	510 (7.04)	371 (7.88)	0.0858
Période : Après	519 (7.16)	496 (10.53)	<.0001 **

Table E24.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de l'ostéoporose

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.1248	<.0001 **
β1 - Abandon	0.0075	0.1366
β2 - Après	0.0012	0.7813
β3 - Abandon*après	0.0253	0.0004 **
β4 - Autre	0.0029	0.5171
β5 - Abandon*autre	0.0062	0.3819
Région 1	-0.0597	0.0011 **
Région 2	-0.0280	0.0906
Région 3	-0.0355	0.0229 **
Région 4	-0.0551	0.0007 **
Région 5	-0.0702	<.0001 **
Région 6	-0.0804	<.0001 **
Région 7	-0.0629	<.0001 **
Région 8	-0.0714	<.0001 **
Région 9	-0.0511	0.0020 **

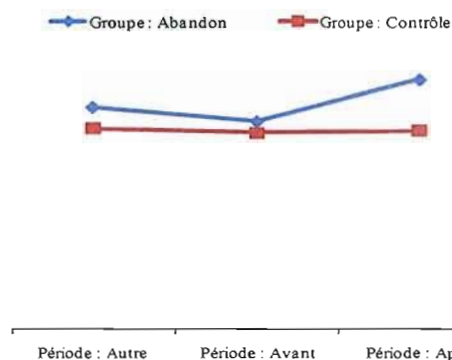


Figure E12.a Variation de l'incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Premarin®

** significatif à 5 %

PREMPRO®

Table E23.b Incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Prempro®

Ostéoporose	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	101 (8.80)	353 (8.21)	0.5243
Période : Avant	75 (6.53)	355 (8.26)	0.0540
Période : Après	79 (6.88)	477 (11.10)	<.0001

Table E24.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de l'ostéoporose

Variable	Coefficient	valeur-p
β0 - Constante	0.1507	<.0001 **
β1 - Abandon	0.0164	0.0801
β2 - Après	0.0035	0.7674
β3 - Abandon*après	0.0249	0.0604
β4 - Autre	0.0226	0.0545
β5 - Abandon*autre	-0.0231	0.0813
Région 1	-0.0983	0.0020 **
Région 2	-0.0507	0.0927
Région 3	-0.0624	0.0348 **
Région 4	-0.1041	0.0005 **
Région 5	-0.0830	0.0055 **
Région 6	-0.1247	<.0001 **
Région 7	-0.0898	0.0027 **
Région 8	-0.1117	0.0004 **
Région 9	-0.0998	0.0012 **

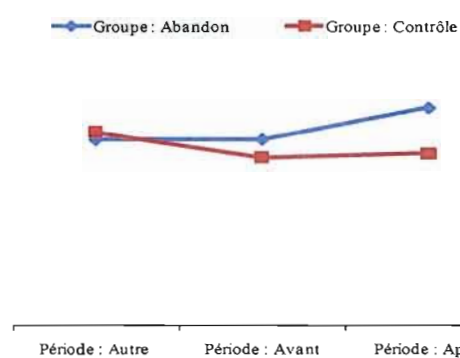


Figure E12.b Variation de l'incidence de l'ostéoporose chez les patientes traitées avec Prempro®

THROMBOEMBOLIE VEINEUSE - EFFET RÉGION

$$P(\text{Thromboembolie}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{Abandon} + \beta_2 * \text{Après} + \beta_3 * \text{Abandon} * \text{Après} + \beta_4 * \text{Autre} + \beta_5 * \text{Abandon} * \text{Autre} + \text{Région}_i + \varepsilon$$

PREMARIN®

Table E25.a Incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Premarin®

Thromboembolie veineuse	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	7,246	4,709	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement, N (%)			
Période : Autre	66 (0.91)	41 (0.87)	0.8197
Période : Avant	65 (0.90)	36 (0.76)	0.4391
Période : Après	66 (0.91)	64 (1.36)	0.0209 **

Table E26.a Impact de l'abandon de Premarin® sur l'incidence de la thromboembolie veineuse

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0126	0.0247 **
β_1 - Abandon	-0.0014	0.4386
β_2 - Après	0.0001	0.9315
β_3 - Abandon*après	0.0058	0.0232 **
β_4 - Autre	0.0001	0.9315
β_5 - Abandon*autre	0.0009	0.7179
Région 1	-0.0009	0.8936
Région 2	-0.0041	0.4846
Région 3	-0.0035	0.5323
Région 4	-0.0020	0.7311
Région 5	-0.0030	0.5980
Région 6	-0.0045	0.4372
Région 7	-0.0064	0.2634
Région 8	-0.0011	0.8564
Région 9	-0.0026	0.6603

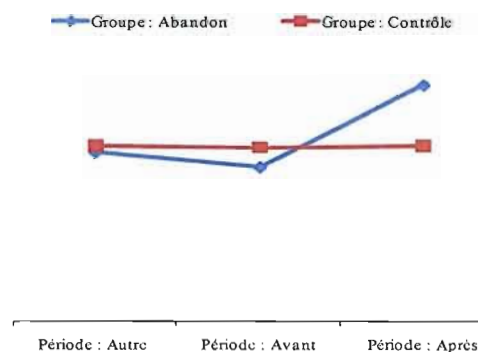


Figure E13.a Variation de l'incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Premarin®

PREMPRO®

Table E25.b Incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Prempro®

Thromboembolie veineuse	Groupe		valeur-p
	Contrôle	Abandon	
Nombre de personnes	1,148	4,298	.
Nombre de personnes avec au moins un évènement			
Période : Autre	10 (0.87)	24 (0.56)	0.2321
Période : Avant	4 (0.35)	30 (0.70)	0.1816
Période : Après	7 (0.61)	36 (0.84)	0.4384

Table E26.b Impact de l'abandon de Prempro® sur l'incidence de la thromboembolie veineuse

Variable	Coefficient	valeur-p
β_0 - Constante	0.0076	0.3875
β_1 - Abandon	0.0033	0.2257
β_2 - Après	0.0026	0.4459
β_3 - Abandon*après	-0.0012	0.7524
β_4 - Autre	0.0052	0.1274
β_5 - Abandon*autre	-0.0066	0.0862
Région 1	-0.0033	0.7244
Région 2	0.0013	0.8782
Région 3	-0.0029	0.7395
Région 4	-0.0030	0.7335
Région 5	-0.0068	0.4352
Région 6	-0.0070	0.4188
Région 7	-0.0062	0.4763
Région 8	-0.0026	0.7747
Région 9	-0.0037	0.6797

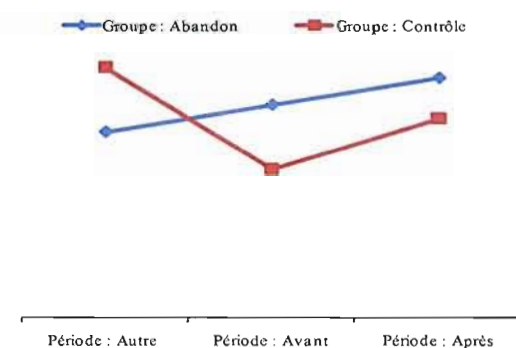


Figure E13.b Variation de l'incidence de la thromboembolie veineuse chez les patientes traitées avec Prempro®

** significatif à 5 %

APPENDICE F

ANALYSES DE SURVIE

PREMARIN®

Tableau F1. Rapport de risque multivarié (Hazard Ratio multivarié - HR)

	HR ajusté ¹	valeur- p ajustée
Abandon	0.87 (0.83 - 0.90)	<0001 **

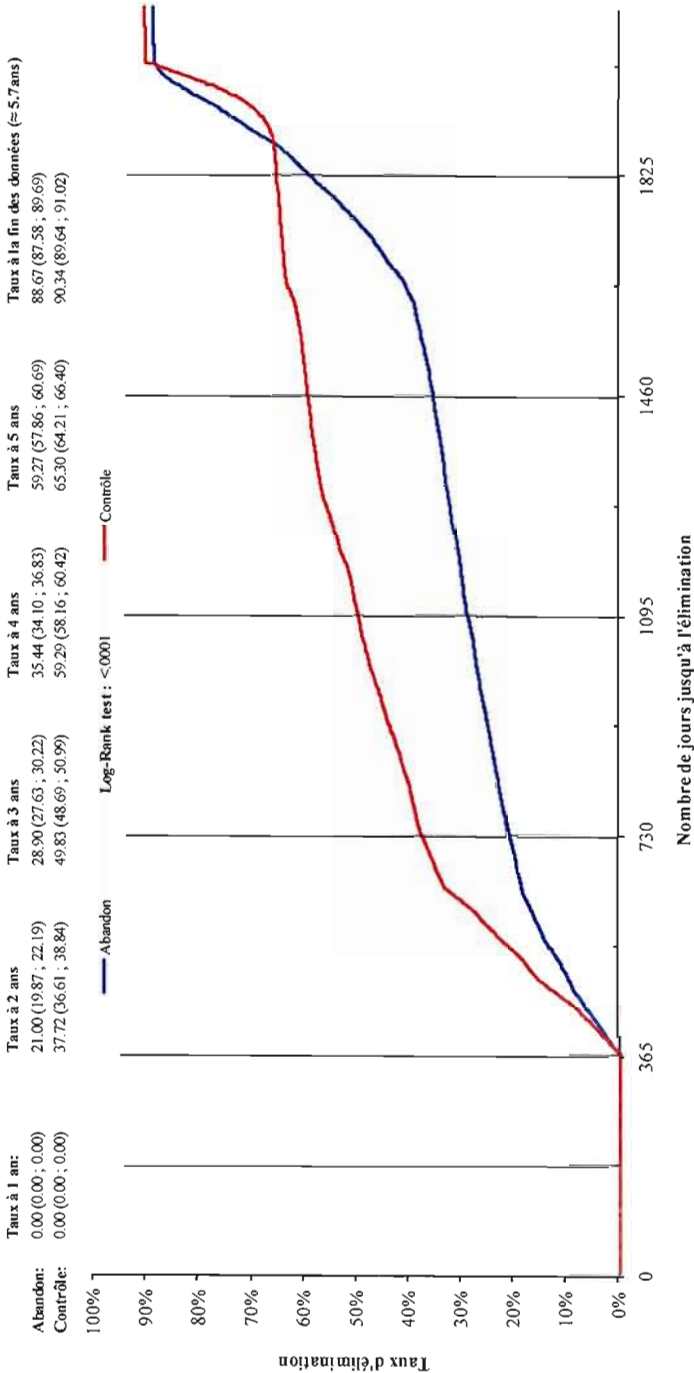


Figure F1. Kaplan-Meier
Comparaison des taux d'élimination entre le groupe contrôle et le groupe abandon pour les patientes traitées avec Premarin

Note

[1] Un rapport de risque multivarié inférieur à 1 indique que le groupe abandon a un taux d'élimination plus faible que le groupe contrôle. Le modèle ajusté contrôle pour l'âge des patientes

** significatif à 5 %

PREMPRO®
Tableau F2. Rapport de risque multivarié (Hazard Ratio multivariate - HR)

	HR ajusté ¹	valeur- p ajustée
Abandon	0.76 (0.71 - 0.82)	<0001 **

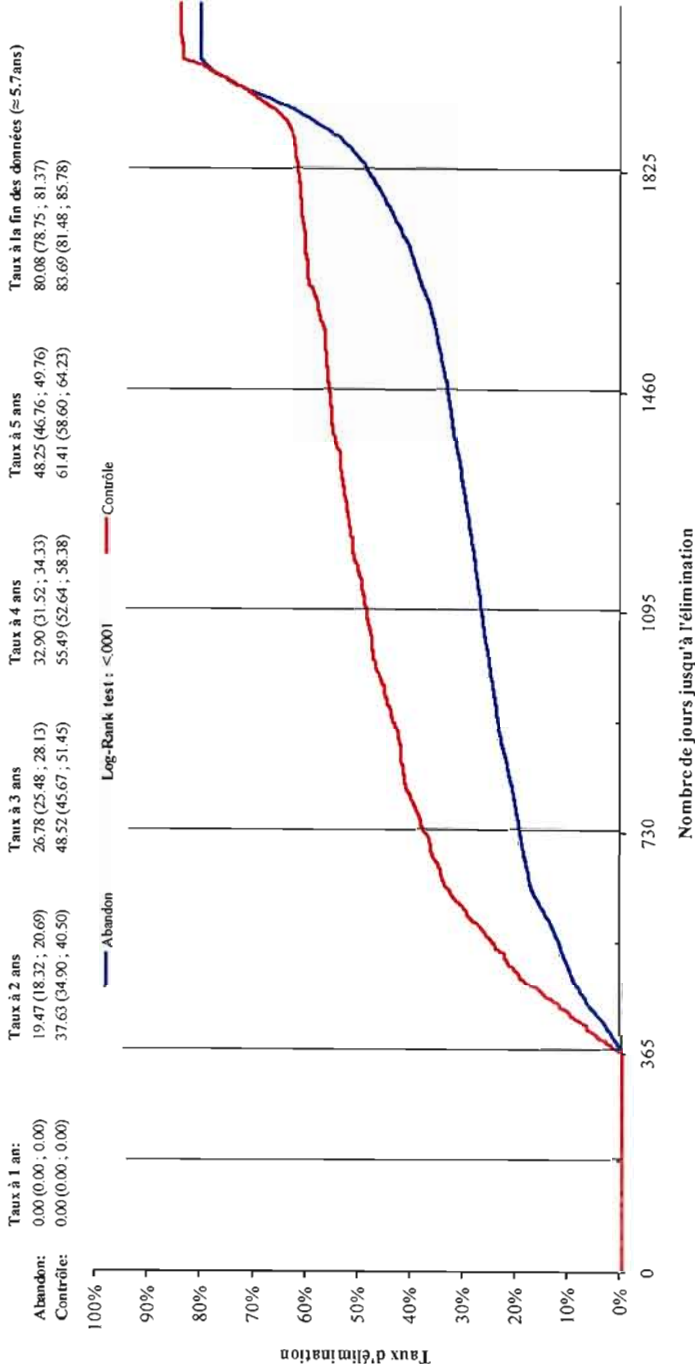


Figure F2. Kaplan-Meier
Comparaison des taux d'élimination entre le groupe contrôle et le groupe abandon pour les patientes traitées avec Prempro

Note

[1] Un rapport de risque multivarié inférieur à 1 indique que le groupe abandon a un taux d'élimination plus faible que le groupe contrôle. Le modèle ajusté contrôle pour l'âge des patientes

** significatif à 5 %